31761 06707093 8

Dr. OTTO VON FÜRTH

Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie

2. Band

Stoffwechsellehre

F

PROBLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

FÜNFZIG VORLESUNGEN ÜBER NEUERE ERGEBNISSE UND RICHTUNGSLINIEN DER FORSCHUNG

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

Dr. OTTO VON FÜRTH

A. Ö. PROFESSOR FÜR ANGEWANDTE MEDIZINISCHE CHEMIE AN DER WIENER UNIVERSITÄT

II. BAND

STOFFWECHSELLEHRE

138321
3 | J-16

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1913

NACHDRUCK VERBOTEN
ÜBERSETZUNGEN VORBEHALTEN

Copyright 1913 by F. C. W. Vogel, Leipzig

VORWORT ZU BAND II.

Bei der Durchsicht der Korrekturen des vorliegendes Bandes hatte ich mich der Unterstützung seitens des Herrn Dr. Carl Schwarz, Dozenten für Physiologie an der Wiener Universität, sowie des Herrn Dr. Adolf Fuchs, Assistenten am k. k. Franz-Josefs-Spital in Wien, zu erfreuen. Es möge mir gestattet sein, beiden Herrn an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Auch möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Fr. Lampe-Vischer, Besitzer der Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel in Leipzig, für das mir bei der Ausstattung und Drucklegung dieses Werkes jederzeit bewiesene Entgegenkommen bestens zu danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2007 with funding from
Microsoft Corporation

http://www.archive.org/details/problemederphysi02fruoft

INHALTSVERZEICHNIS.

Seite

XXVI. Einleitung in die Stoffwechsellehre. Die Eiweißverdauung im Magen 1

Eiweißverdauung im Magen. Scheinfütterung und kleiner Magen. Nervöser Sekretionsmechanismus. Wirkung psychischer Momente. Exzitosekretorische Reize. Magensekretion. Sekretionshemmung. Entstehung freier Salzsäure in der Magenschleimhaut. Physikalisch-chemische Erklärungsversuche. Säureproduktion mariner Schnecken. Bestimmung der Azidität des Magensaftes. Bindung der Salzsäure durch Eiweißkörper. Umfang der Eiweißverdauung im Magen. Vergleichend-physiologisches. Versuche zur Reindarstellung des Pepsins. Methoden der Pepsinbestimmung. Fermentgesetz des Pepsins. Propepsin. Pseudopepsin. Übergang von Pepsin in den Darmkanal. Widerstandsfähigkeit des Magens gegen Selbstverdauung. Entstehung des runden Magengeschwüres. Chymosin. Ultramikroskopische Beobachtung des Labungsvorganges. Beteiligung bakterieller Prozesse beim Labungsvorgange. Plasteine. Frage der Identität von Pepsin und Labferment.

XXVII. Das eiweißverdauende Pankreasferment 33

Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm. Übertritt von Darminhalt in den Magen. Pankreasfisteln. Sekretin. Beziehung des Sekretins zu dem Cholin u. den Vasodilatinen. Enterokinase. Aktivierung des Trypsinogens durch Kalksalze u. dgl. Einheitlichkeit des Trypsins. Übergang des Trypsins in ein Zymoid. Wirkung des Trypsins auf Polypeptide. Anpassung des Pankreassekretes an die Nahrung. Quantitative Bestimmung und Fermentgesetz des Trypsins. Toxizität des parenteral eingeführten Trypsins.

XXVIII. Die Eiweißverdauung im Darme 50

Erepsin. Umfang der Eiweißspaltung im Darme. Übergang genuiner Eiweißkörper und hochmolekularer Eiweißspaltungsprodukte in das Blut. Resorption jodierter Eiweißkörper. Einwände gegen die Resorption von Albumosen, bzw. Aminosäuren. Reststickstoff. Synthese der Ver-

Seite

dauungsprodukte. Parenterale Eiweißzufuhr. Eiweißsynthese aus tiefabgebautem Eiweiß. Abderhaldens Versuche. Bedeutung der Resultate für die Krankenernährung. Verhalten der Amide im Stoffwechsel der Pflanzenfresser und die Frage der Eiweißsynthese aus Ammonsalzen. Londons Arbeiten. Schlußfolgerungen.

XXIX. Proteolytische und peptolytische Organfermente . 74

Die Autolyse ein komplexer Vorgang. Schwierigkeit der Antisepsis bei Autolyseversuchen. Ist die Autolyse die Fortsetzung eines vitalen Vorganges? Desamidierende Organfermente. Bedeutung der Autolyse für pathologische Vorgänge verschiedener Art. Bedeutung der Autolyse für regressive Veränderungen im Organismus. Beziehungen zu bakteriellen Vorgängen. Proteolytische Leukozytenfermente. Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren. E. Abderhaldens Forschungen über proteolytische Organfermente. Nachweis proteolytischer Organfermente mit Hilfe von Glycyltyrosin, Seidenpepton und Glycyltryptophan. Optische Methode. Hemmung proteolytischer Vorgänge durch die Gegenwart von Eiweißspaltungsprodukten. Klassifikation proteolytischer Fermente. Peptolytisches Vermögen des Blutserums.

XXX. Harnstoff. Hippursäure. Ausscheidung der Aminosäuren 96

Harnstoff. Theorien über die Harnstoffbildung im Organismus. Uraminosäuren. Mechanismus der vitalen Oxydation N-haltiger Substanzen. Ammoniumkarbamat. Ort der Harnstoffbildung. Leberausschaltung. Alkalosis und Azidosis. Arginase. Postcönale Harnstoffausscheidung. Quantitative Bestimmung des Harnstoffes. Hippursäure. Ursprung der Benzoesäure. Hippursäureausscheidung beim Fleischfresser und beim Menschen. Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser. Verhalten benzoylierter Aminosäuren. Synthetische Entstehung des Glykokolls aus Essigsäure und Ammoniak. Glykokoll und Ornithin als entgiftende Agentien. Quantitative Bestimmung der Hippursäure. Ausscheidung der Aminosäuren. Aminosäuren im normalen Harne. Ausscheidung von Aminosäuren unter pathologischen Bedingungen. Cystinurie und Diaminurie. Quantitative Bestimmung der Aminosäuren.

XXXI. Kreatin und Kreatinin. Andere Harnbasen. Oxyproteinsäuren. Urochrom 121

Kreatin und Kreatinin. Quantitative Bestimmung. Zusammenhang zwischen Kreatin und Kreatinin. Kreatase

Seite

und Kreatinase. Endogener und exogener Anteil der Kreatin-Kreatininausscheidung. Beziehung der Kreatin-Kreatininausscheidung zum Gewebseiweißzerfalle. Muskelgewebe als Quelle des Kreatins. Kreatinabspaltung aus anderen Organen. Funktionsprüfung der Leber. Beziehung des Kreatinstoffwechsels zu Vorgängen im weiblichen Sexualapparate. Möglichkeit einer Entstehung des Kreatins aus dem Arginin. Andere Harnbasen. Methylguanidin, Dimethylguadinin, Vitiatin. Novain. Trimethylamin. Arnoldsche Reaktion. Reststickstoff des Harnes. Oxyproteinsäuren. Fraktionierung der Oxyproteinsäuren. Chemische Stellung des Urochroms. Echtes Urochrom und das Urochrom Dombrowskis. Quantitative Bestimmung der Oxyproteinsäuren. Oxyproteinsäureausscheidung unter normalen und pathologischen Bedingungen. Andere hochmolekulare Schlackenstoffe.

XXXII. Physiologie des Purinstoffwechsels 146

Exogene und endogene Harnsäurebildung. Übergang von Adenin und Guanin in Harnsäure. Guaningicht der Schweine. Nukleasen und Desamidasen. Kernzerfall und Harnpurine. Zusammenhang des Purinstoffwechsels mit der Muskeltätigkeit. Synthetische Harnsäurebildung bei Vögeln und Reptilien. Synthetische Purinbildung bei Säugetieren. Allantoin als Endprodukt des Purinstoffwechsels der Säugetiere. Schicksal der intermediären Harnsäure beim Menschen. Fehlen der Urikase in menschlichen Organen. Schicksal künstlich zugeführter Purinstoffe im menschlichen Stoffwechsel. Zerstörung von Purinstoffen im Darme. Rückbildung von Harnsäure. Methylierte Purinderivate. Quantitative Bestimmung der Harnsäure. Allantoinbestimmung nach Wiechowski.

XXXIII. Pathologie des Purinstoffwechsels 168

Harnsäurevermehrung im Blute der Gichtiker. Frage der erhöhten Harnsäurebildung. Frage der verminderten Harnsäurezerstörung bei der Gicht. Kurve der Harnsäureausscheidung im akuten Gichtanfalle. Protahierter Nukleinumsatz der Gichtiker. Gicht und Nephritis. Harnsäureretention. Affinität der Gewebe zur Harnsäure. Alkaliverbindungen der Harnsäure. Rolle von Alkaleszenz änderungen. Laktam- und Laktimform der Urate. Nukleinsäureverbindung der Harnsäure. Komplexe Lösungsbedingungen der Harnsäure in ihren Beziehungen zur harnsauren Diathese. Lokalisation der Harnsäureablagerungen. Bedeutung des Alkaligehaltes der Gewebe für die Harnsäure-

Seite

ablagerung. Versuche zur künstlichen Erzeugung der Gicht. Alkoholismus. Chronische Bleivergiftung. Einfluß überreichlicher Fleischnahrung. Langdauernde Nukleinsäurefütterung beim Hunde. Radiumtherapie der Gicht. Medikamentöse Therapie der Gicht. Gichtdiät.

XXXIV. Verdauung der Kohlehydrate. Blutzucker. Diastatische Fermente 191

Verdauung der Kohlehydrate. Ptyalin. Kohlehydratverdauung im Magen. Kohlehydratverdauung im Darme. Anteil des Pankreas an der Produktion kohlehydratspaltender Fermente. Schicksale der Disaccharide. Verdünnung einer Zuckerlösung im Darme. Verschwinden der Rohfaser aus dem Verdauungstrakte. Bestimmung der Zellulose. Cytasen. Beteiligung der in der Nahrung enthaltenen Enzyme an der Verdauung. Bedeutung symbiotischer Mikroorganismen. Sumpfgasgärung. Nährwert der Zellulose. Bedeutung von Infusorien für die Zelluloseverdauung. Blutzucker. Technik der Blutzuckerbestimmung. Existenz freien Blutzuckers. Sucre immédiat und Sucre virtuel. Enthält das Blut außer Glukose auch noch Kohlehydrate? Zuckergehalt der roten Blutkörperchen. Zuckergehalt des Humor aqueus. Kohlehydratspaltende Fermente. Quantitative Bestimmung des diastatischen Fermentes. Wiechowskis Organpulver-Methode. Leberdiastase. Muskeldiastase. Diastasen bei Embryonen. Ursprung der Diastase. Beziehung des Pankreas zur Produktion der Blutdiastase. Maltasen, Invertasen und Glucesen im Blutserum. Einwirkung der Diastase auf verschiedene Stärkearten.

XXXV. Glykogen. Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett . . 218

Glykogen. Quantitative Bestimmung des Glykogens. Chemie des Glykogens. Zusammenhang zwischen dem Zuckerverbrauch in den Muskeln und dem Schwunde des Leberglykogens. Auslösung des Glykogenschwundes im Organismus. Glykogenbildung in der durchbluteten Leber. Glykogenbildung aus Glukose, Fruktose und Galaktose. Verhalten der Doppelzucker und Polysaccharide. Andere Substanzen der Zuckerreihe. Glykogenbildung aus Formaldehyd. Sättigungs- und Ausnutzungsgrenze. Zuckerbildung aus Eiweiß. Kohlehydratgruppe im Eiweißmoleküle. Zuckerausscheidung und Eiweißzerfall. Respirationsversuche. Kohlehydratneubildung in glykogenfreien Organen. Zuckerbildung aus verschiedenen Proteinen. Entstehung von Glukose aus Aminosäuren. Zuckerbildung aus Fett. Zuckerbildung aus Glyzerin. Seegens Versuche. Respiratorischer

Seite

Quotient beim Diabetes. Zuckerstickstoffquotient. Fettverarmung von Phloridzintieren. Einfluß der Zufuhr hoher Fettsäuren auf die Zuckerausscheidung.

XXXVI. Pankreasdiabetes. Menschlicher Diabetes 244

Pankreasdiabetes. Entdeckung des Pankreasdiabetes. Zweizeitige Pankreasexstirpation. Funktion der Langerhansschen Inseln. Duodenaldiabetes. Gelangt das innere Pankreassekret mit der Ductuslymphe in das Blut? Bluttransfusion und Parabiose. Glykogenbildung, diastatisches Vermögen und Zuckerbildung aus kohlehydratfreiem Materiale in der pankreasdiabetischen Leber. Glykolyse. Oxydative Vorgänge im diabetischen Organismus. Stoffwechsel im Pankreasdiabetes. Partielle Pankreasexstirpation. Antipankreatinserum. Isolierung des »Pankreashormons«. Der menschliche Diabetes. Pankreasdegeneration beim menschlichen Diabetes. Glykogengehalt der Leber. Hyperglykämie. Methylenblaureaktion des Blutes. Harndextrin. Eiweißzerfall. Diabetische Lipämie. Respirationsversuche bei Diabetikern. Brotsurrogate für Diabetiker. Haferkuren. Wirkung der Mineralquellen. Medikamentöse Therapie des Diabetes.

XXXVII. Phloridzindiabetes. Lävulosurie. Laktosurie. Pentosurie. Experimentelle Glukosurien verschiedener Art 271

Phloridzindiabetes. Mangelnde Hyperglykämie. Rolle der Niere. Zuckerneubildung in der Niere. Schicksale des Phloridzins im Organismus. Lävulosurie. Nachweis der Lävulose. Übergang von Glukose in Lävulose. Reine Lävulosurie. Alimentäre Lävulosurie. Laktosurie. Laktosurie der Wöchnerinnen. Laktosurie der Säuglinge. Alimentäre Galaktosurie bei Störungen der Leberfunktion. Pentosurie. λ-Xylose. Alimentäre Pentosurie. Pentosurie beim Diabetes. Chronische Pentosurie. Nachweis der Pentosen. Reaktion von Cammidge. Experimentelle Glukosurien verschiedener Art. Renale Glukosurien. Zuckerstich. Toxische Glukosurien. Salzglukosurie. Abkühlungsglukosurie.

XXXVIII. Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum Kohlehydratstoffwechsel. Glukuronsäuren . 296

Beziehungen der Nebenniere zum Kohlehydratstoffwechsel. Wesen des Nebennierendiabetes. Abhängigkeit der Suprareninglukosurie von der Nierenfunktion. Hypothese der regulatorischen Einwirkung des Suprarenins auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel. Wirkt die Piqûre auf dem

Seite

Umwege über die Nebenniere glukosurisch? Ausbleiben der Zuckerstichwirkung nach Ausfall der Nebennieren. Chromierbarkeit der Nebenniere. Frage der Suprareninvermehrung nach dem Zuckerstiche. Kommt der Nebenniere eine regulierende Wirkung in Bezug auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel zu? Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel. Ausfall der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Hyperthyreoidismus. Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Beziehung der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel. Glukoronsäure. Konstitution. Paarungsbedingungen. Entstehung der Glukuronsäure durch Zuckeroxydation. Oxalurie. Umwandlung von Glukuronsäure in λ-Xylose. Vorkommen der Glukuronsäure im Organismus. Bedeutung der Glukuronsäure für die Diagnostik der Darmstörungen und Lebererkrankungen. Nachweis und Bestimmung der Glukuronsäure.

XXXIX. Die Zuckerzerstörung im Organismus 321

Glykolyse. Verbreitung der Zymasen im Pflanzenreiche. Angebliches Vorkommen von Zymasen in tierischen Organen. Cohnheims Pankreasmuskelversuche. Einwände von Claus und Embden. Anhaltspunkte für die Existenz glykolytischer Gewebsfermente. Versuche an überlebenden Organen. Glykolyse im Blute. Bedeutung der Leukozyten für die Blutglykolyse. Zuckerzerfall durch Alkalieinwirkung. Bedeutung von Katalysatoren für den Zuckerzerfall. Elektrolytische Spaltung des Zuckers. Mechanismus der alkoholischen Zuckergärung. Buttersäuregärung. Zitronensäuregärung.

XL. Verdauung und Resorption der Fette 343

Lipase des Magens. Probleme der Fettresorption. Fettspaltung und Lösung der Spaltungsprodukte. Fettsynthese in der Darmwand. Verhalten unverseifbarer Emulsionen. Histologische Beobachtungen über Fettresorption. Resorption von Seifen. Methode der isolierten Darmschlingen. Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Fettverdauung. Einfluß der Pankreasexstirpation auf die Fettresorption. Aktivierung des Pankreassteapsins durch gallensaure Salze. Frage der komplexen Natur des Pankreassteapsins. Fettsynthese infolge reversibler Fermentwirkung der Lipase. Fettspaltung im Darme bei Ausfall des Pankreassekretes. Lösungsvermögen der Galle. Lipämie. Resorptionswege des Fettes. Hämokonien. Maskierung des Fettes im Blute. Beziehung der Fettmaskierung zu Verfettungs-

Seite

vorgängen. Pathologische Lipämien. Lipämie infolge Mobilisierung der Fettdepots. Diabetische Lipämie. Lipämie nach Narkose. Austritt des Fettes aus der Blutbahn. Fötale Lipämie. Mastlipämie. Pavys Lehre.

XLI. Fettstoffwechsel. Fettsucht 371

Abhängigkeit des Eiweißzerfalles von der Fettzufuhr. Bedeutung der Lipoide für die Ernährung. Parenterale Fettresorption. Fettvorräte des Organismus. Ablagerung körperfremder Fette. Umwandlung der Fette im Organismus. Depotfett und Zellfett. Oxydative Funktion der Leber beim Abbau hoher Fettsäuren. Fettbildung aus Zucker. Umwandlung von Fett in Kohlehydrat im pflanzlichen Organismus. Beschaffenheit des aus Kohlehydraten neugebildeten Fettes. Ort der Entstehung des Fettes aus Kohlehydraten. Chemismus der Fettbildung aus Zucker. Versuche über Fettzerstörung durch pflanzliche Organismen. Abbau der Fettsäuren im Tierkörper. Wesen der Fettsucht. Fettleibigkeit und Überernährung. Entfettungskuren. Fettmast.

XLII. Fettspaltende Organfermente. Fettbildung aus Eiweiß. Fettinfiltration und fettige Degeneration. Entstehung des Milchfettes 394

Fettspaltende Organfermente. Fettspaltung im Blute. Lipase der Leukozyten. Esterspaltung in den Geweben. Fettspaltende Organfermente. Fettbildung aus Eiweiß. Fettdegeneration und Fettinfiltration. Entstehung von Fett aus Eiweiß im Stoffwechsel. Fettphanerose bei der Autolyse. Wesen der Fettphanerose. Bildung höherer Fettsäuren durch Mikroorganismen. Hoffmanns Fliegenmadenversuch. Adipocire. Fettbildung bei der Reifung des Käses. Fettanhäufung in der Leber bei der Phosporvergiftung. Fettinfiltration bei anderen pathologischen Zuständen. Rosenfelds Theorie. Beteiligung der Fettphanerose an den Erscheinungen der fettigen Degeneration. Verfettung der Niere. Cholesterinesterverfettung. Entstehung des Milchfettes. Morphologisches. Übergang des Nahrungsfettes in die Milch. Entstehung von Milchfett aus den Kohlehydraten der Nahrung. Niedere Fettsäuren in der Milch. Talgdrüsen und Bürzeldrüse. Haptogenmembranen.

XLIII. Azetonkörper 423

Azetonkörper. Beziehung der Azetonkörperbildung zum Körper- und Nahrungsfette. Entstehung der Azetonkörper aus niederen Fettsäuren mit gerader Kette. Möglichkeit

Seite

des Zerfalles langer Fettsäureketten in kurze Stücke. Ist die β-Oxybuttersäure ein Produkt des normalen Stoffwechsels? Ableitung der Azetonkörper aus Verbindungen mit verzweigten und zyklischen Ketten. Kohlehydratkarenz und Azidose. Coma diabeticum. Alkalibehandlung des Comas. Antiketogene Substanzen. Ammoniakausscheidung und Azidose. Gegenseitige Beziehung der Azetonkörper zu einander. Bestimmung des Azetons und der Azetessigsäure. Quantitative Bestimmung der Oxybuttersäure.

XLIV. Milchsäure. Schicksale körperfremder Stoffe im Organismus 443

Milchsäure. Quantitative Bestimmung der Milchsäure nach Fürth und Charnass. Bestimmung der Milchsäure und β-Oxybuttersäure nebeneinander. Milchsäurebestimmung nach Ryffel. Postmortale Milchsäurebildung. Ursprung der Milchsäure aus Zucker. Embdens Schema des Zuckerabbaues im Organismus. Glyzerinaldehyd als Zwischenprodukt zwischen Zucker und Milchsäure. Brenztraubensäure als Zwischenprodukt. Vorkommen der Milchsäure im Harne. Schicksale körperfremder Stoffe im Organismus. Abbau von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten. Abbau der α-Aminosäuren. Oxydation zyklischer Kerne. Reduktionsvorgänge im Organismus. Desaminierung. Synthetische Bildung von Aminosäuren im Tierkörper. Azetilierungsvorgänge im Tierkörper. Alkylierung. Entgiftung durch Schwefelsäure und schwefelhaltige Reste. Paarung mit Glykokoll und Ornithin. Uraminosäuren. Verhalten stereoisomerer Substanzen im Organismus.

XLV. Nahrungsbedarf. Hungerzustand. Parenterale Ernährung 472

Nahrungsbedarf. Kostmaß. Stoffwechselminimum. Eiweißminimum. Verhältnis des Eiweißbedarfes zum Gesamtbedarf an Energie. Vegetarianismus. Mechanische Aufschließung pflanzlicher Nahrung. Stickstoffgleichgewicht. Organeiweiß und zirkulierendes Eiweiß. Spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes. Physiologische Wertigkeit verschiedener Eiweißkörper. Artfremdes und arteigenes Eiweiß. Aus einfachen Stoffen zusammengesetzte Nahrung. Zeitlicher Verlauf des Eiweißabbaues im Stoffwechsel. Hungerstoffwechsel. Wie lange kann Hunger und Durst ertragen werden? Gewichtsabnahme der Organe. Gesamtumsatz im Hunger. Eiweißhaushalt im Hunger. Kohlehydratstoffwechsel. Hungerharn. Respiratorischer Quotient. Winterschläfer. Rheinlachs; Batrachierlarven. Hun-

Seite

gerempfindung. Parenterale Ernährung. Parenterale Eiweißzufuhr. Parenterale Ernährung mit Zucker. Parenterale Ernährung mit Fett.

XLVI. Methodik der Gaswechseluntersuchung. Erhaltungsumsatz und Wachstum. Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme 503

Methodik der Gaswechseluntersuchungen. Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Pettenkofer. Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Regnault und Reiset. Respirationskalorimeter von Atwater und Benedikt. Methode von Zuntz und Geppert. Andere Methoden. Frage der Anteilnahme elementaren Stickstoffes und Wasserstoffes an den Ernährungsvorgängen. Erhaltungsumsatz und Wachstum. Bedeutung der Oberflächenentwicklung und der Körpereiweißmasse. Energiebilanz des Säuglings. Wachstumsgesetze. Der Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme. Physiologischer Nutzwert. Umfang der Umsatzerhöhung. Verdauungsarbeit. Spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißstoffe.

XLVII. Oxydationsfermente 522

Theoretisches über die Wirkung der Oxydasen. Peroxydasen und Oxygenasen. Fehlerquellen bei der Untersuchung der Peroxydasen. Jodreaktion. Oxydation von Ameisensäure. Purpurogallin-Methode. Phenolphthalinverfahren. Leukomalachitgrünverfahren. Messung des Sauerstoffverbrauches. Leistungsgrenze der Methoden. Peroxydasenartige Wirkung des Hämoglobins. Forensisch-chemischer Blutnachweis mit Hilfe von Peroxydasenreaktionen. Respiratorische Farbstoffe. Künstliche Peroxydasen. Zweifel an der Fermentnatur der Peroxydasen. Indophenol-Oxydasen. Purinoxydasen. Aldehydasen. Zusammenfassung.

XLVIII. Katalasen. Gewebsatmung 544

Katalasen. Begriff der Katalase. Darstellung. Wertbestimmung von Katalasepräparaten. Physiologische Bedeutung der Katalasen. Gewebsatmung. Hauptatmung und akzessorische Atmung. Reduzierende Gewebsbestandteile. Sauerstoffzehrung im Blute. Lebendes und totes Eiweiß. Methoden zur Untersuchung der Atmung isolierter Organe. Blutgasanalyse nach Barcroft und Haldane. Cohnheims Respirationsapparat für isolierte Organe. Thunbergs Mikrorespirometer. Gaswechsel des Muskelgewebes. Sauerstoffbedürfnis der Nervensubstanz. Gaswechsel der Speicheldrüsen. Gaswechsel der Leber und Niere. Gaswechsel des Darmes. Anoxybiotische Prozesse.

Seite

XLIX. Der Blutfarbstoff. Die Blutgase. Der Gasaustausch in der Lunge. Zur Physiologie des Alpinismus. . 566

Hämoglobin. Darstellung von Hämoglobinkristallen. Veränderlichkeit des Hämoglobins. Hämochrom und kristallisierter Blutfarbstoff. Einheitlichkeit des Hämoglobins. Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoffe. Methämoglobin. Blutgase. Methodik der Blutgasanalyse. Objektive Hämoglobinometrie und Spektrophotometrie. Absorptions-, Invasions- und Evasionskoeffizient. Spannungskurven. Einfluß der Kohlensäurespannung. Einfluß der Temperatur. Einfluß der Salze des Mediums und anderer Faktoren. Physikalisch-chemische Auffassung der Sauerstoffbindung im Hämoglobin. Kohlensäurebindung im Blute. Austauschprozesse zwischen Blutzellen und Serum. Gasaustausch in der Lunge. Mechanismus des Gaswechsels. Sekretion von Sauerstoff in der Schwimmblase der Fische. Partielle Lungenausschaltung. Hautatmung. Darmatmung. Zur Physiologie des Alpinismus. Die Erwerbung des Beobachtungsmateriales. Wirkung klimatischer Faktoren. Blutkörperchenvermehrung. Veränderungen in der Herztätigkeit. Veränderungen der Atmung. Akapnie. Alkaleszenzabnahme des Blutes. Erhöhung des Energieumsatzes. Stickstoffansatz.

L. Das Fieber 595

Gesamtumsatz. Einfluß erhöhter Muskeltätigkeit. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselvorgänge mit der Temperatur. Sparsamkeit des chronisch-fiebernden Organismus. Respiratorischer Quotient. Reduktionsvermögen der Gewebe. Verminderte Wärmeabgabe. Eiweißzerfall. Unterdrückung des febrilen Eiweißzerfalles durch kohlehydratreiche Ernährung. Ausscheidung N-haltiger Stoffwechselendprodukte. Azidose und Fettzerfall. Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber. Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas. Wasserökonomie im Fieber. Quellung des Zellprotoplasmas. Chlorretention. Chemische und physikalische Wärmeregulierung. Bedeutung des Nervensystems für die Wärmeregulierung. Einstellung der Wärmeregulierung auf ein höheres Niveau. Gesteigerte Erregbarkeit wärmeregulierender Zentren im Fieber und ihre Herabsetzung durch Antipyretica. Pyrogene Eigenschaften von Eiweißstoffen und Eiweißderivaten. Fieber infolge Eindringens korpuskulärer Elemente in die Blutbahn. Durch chemisch definierte Substanzen erzeugte Hyperthermien. Salz- und Zuckerfieber. Bedeutung des Fiebers. Schlußwort.

XXVI. Vorlesung.

Einleitung in die Stoffwechsellehre.

Die Eiweißverdauung im Magen.

Einleitung.

Sie alle kennen wohl das beglückende und befreiende Gefühl, das der Bergsteiger empfindet, wenn er nach langer und mühevoller Wanderung die ersehnte Höhe endlich erreicht hat und sein Auge nunmehr von der schweigenden Runde ringsumher Besitz ergreift. War das Schicksal dem Wanderer hold und wölbt sich die blaue Kuppel wolkenlos ihm zu Häupten, so mag wohl der in endlose sonnige Weiten sich verlierende Blick eine Ahnung des Ewigen und Unendlichen in ihm aufdämmern lassen. Doch solche Glückstage sind gar selten; weit öfters muß der Bergwanderer zufrieden sein, wenn tückische Nebel ihn nicht ganz um den Lohn seiner Mühe betrügen und wenigstens ein Teil der Herrlichkeiten, die er zu schauen erhoffte, ihm nicht vorenthalten bleibt. Dann mag es wohl geschehen, daß ein Ausschnitt der Bergeswelt in scharf umrissenen Formen sein Auge erfreut. Andere Regionen erscheinen von einem Dunstschleier übersponnen und lassen nur die großen Grenzlinien erraten. Auf weiten Strecken schließlich lagern dichte Wolkenbänke und wallende, brodelnde Nebelmassen, die aus den Klüften dringen und in den Tälern sich stauen, lassen nicht ahnen, was hinter ihnen verborgen liegt.

Ähnlich ergeht es uns, da wir nach langer und mühevoller Wanderung nunmehr auf jener Paßhöhe angelangt sind, von der aus der Blick in das weite und geheimnisvolle Land der Stoffwechselphysiologie einzudringen vermag. In reizvollem Wechsel sehen wir in lichtem Sonnenscheine prangende Strecken, trübe Dunstschleier, durch die nur hie und da ein Sonnenstrahl

bricht, dichte, regungslos lagernde Wolkenbänke und wogende Nebelschwaden, die das, was für uns eben noch klar und durchsichtig war, schon im nächsten Augenblicke trüb und verschwommen erscheinen lassen.

In staunender Bewunderung sehen wir jene Fülle von Arbeit, die auf dem Gebiete der Stoffwechsellehre seit jenen Tagen geleistet worden ist, da *Lavoisier* zuerst zu der Erkenntnis der vitalen Verbrennungsvorgänge gelangt war und da, erst lange Zeit nachher, *Robert Meyer* und *Hermann v. Helmholtz* mit ihrem Feuergeiste die Fackel entflammten, welche in das Dunkel alles Werdens und Vergehens im Bereiche des Lebendigen hineinleuchten sollte. Unter der Herrschaft des Gesetzes von der Erhaltung der Energie sehen wir, von *Liebig*, *Pettenkofer*, *Voit* und *Pflüger* begründet, die neuere Ernährungsphysiologie erstehen; wir sehen die moderne Chemie an der Arbeit, um die Geheimnisse des intermediären Stoffwechsels zu ergründen; wir sehen die Pathologen eifrig bemüht, die von der Natur angestellten Experimente am Menschen der Physiologie dienstbar zu machen. Und doch: wie langsam scheinen uns die Fortschritte, wenn wir nicht die Länge des bereits zurückgelegten Weges, sondern das Ziel ins Auge fassen, das, je weiter wir schreiten, immer mehr in die Ferne rückt.

Wenn ich den Versuch wagen will, ein Bild der Probleme, welche die Stoffwechselphysiologen heute in erster Linie beschäftigen, zu entwerfen, wird es wohl am besten sein, wenn ich, ebenso wie ich die Gewebschemie mit einer Erörterung des Eiweißproblemes begonnen habe, auch in der Stoffwechsellehre mit den Eiweißkörpern beginne. So möchte ich denn zunächst die Proteinsubstanzen und ihre Bruchstücke, von der Nahrungsaufnahme im Magen angefangen, auf ihrem Wege durch den Organismus bis dahin verfolgen, wo ihre Derivate in der Tiefe des intermediären Stoffwechsels verschwinden. Dann beabsichtige ich, Kohlehydrate und Fette in ähnlicher Weise zu behandeln, um mich schließlich der obersten Stufe der Stoffwechselphysiologie, der Lehre von den vitalen Verbrennungen zu nahen. Es ist ein weiter und mühseliger Weg, den ich Sie in meiner Gesellschaft zu wandeln einlade. Doch würde ich meinen Führerpflichten schlecht entsprechen, wenn ich gleich zum Beginne

Ihnen die Schwierigkeiten des Anstieges schildern wollte. Besser ist es, wir begeben uns getrost und unbeirrt auf die Wanderung und versparen uns allgemeine Betrachtungen auf die Wegrasten.

Ich will also, statt weiterer einleitender Worte, lieber gleich auf den Gegenstand meiner heutigen Vorlesung eingehen, auf die Vorgänge der Eiweißverdauung im Magen.

Eiweißverdauung im Magen.

Bekanntlich gelangt die Nahrung bei allen Säugetieren nach ihrer mechanischen Vorbehandlung durch den Kauakt zunächst in ein Reservoirgebilde, den Magen, in dem ihre eiweißartigen Bestandteile bereits der ersten Phase des Verdauungsvorganges durch das peptische Magenferment unterliegen.

Die Untersuchungen über die Sekretion des verdauenden Magensaftes an operativ und traumatisch entstandenen Magenfisteln reichen bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts zurück. Eine systematische experimentelle Durcharbeitung des Problemes der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut ist jedoch erst möglich geworden, seitdem *Pawlow* in genialer Weise die Magenfisteltechnik ausgestaltet hatte[1]). Indem bei einem Magenfistelhunde die Speiseröhre am Halse durchtrennt und in die Hautwunde eingenäht wird, gelingt es durch den Vorgang der »Scheinfütterung«, bedeutende Mengen ganz reinen, durch keinerlei Nahrungsbestandteile verunreinigten Magensaftes zu gewinnen, da ja alles das, was man dem hungernden Tiere zu fressen gibt, aus dem oberen Ende der Speiseröhre herausfällt, gleichzeitig aber der durch den Kauakt ausgelöste nervöse Sekretionsreiz (»psychische Sekretion«) ungestört zur Geltung kommt.

Scheinfütterung und kleiner Magen.

Einen weiteren Fortschritt erzielte *Pawlow*, indem er die von *Heidenhain* herrührende Technik der Herstellung eines »kleinen Magens« wesentlich verbesserte. Wird aus der Wand des Magens einfach ein Stück herausgeschnitten, die Magenwunde verschlossen und der (aus dem Lappen gebildete) Blindsack in die Bauchwunde eingenäht, so entsteht ein »kleiner Magen« der, während das Tier verdaut, gleichzeitig mit dem eigentlichen Magen sezernieren kann. Doch sind die Sekretionsverhältnisse

1) J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898 und Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 699—702 (1907).

in dem ersteren nichts weniger als normale, da die Sekretionsnerven durchtrennt worden sind. Diesem Übelstande hilft nun *Pawlow* in der Art ab, daß er bei der Operation nur die Schleimhaut des Lappens ganz durchschneidet und durch Schonung eines die Serosa und Muscularis umfassenden Stieles dafür Sorge trägt, daß die zu der Schleimhaut verlaufenden Vagusfasern direkt von der Wand des großen Magens auf den kleinen Magen übergehen können.

Daß der N. Vagus wirklich sekretorische Impulse zum Magen leitet, konnte *Pawlow* zeigen: Werden beide Vagi auf dem Wege der Durchschneidung oder der Atropinvergiftung ausgeschaltet, so bleibt der Effekt der Scheinfütterung aus. Durch Reizung eines peripheren Vagusstumpfes kann Magensaftsekretion ausgelöst werden, vorausgesetzt, daß man die Reizung nicht unmittelbar nach der Durchschneidung vornimmt, vielmehr so lange wartet, bis die zum Herzen verlaufenden Vagusäste degeneriert sind.

Nervöser Sekretionsmechanismus.

Der von der Hirnrinde her im Wege der Vagusbahnen dem Magen zugeleitete mächtige Sekretionsreiz, der bei der »Scheinfütterung« eine reichliche Absonderung wirksamen Magensaftes auslöst, bleibt nach Durchschneidung der Nervi Vagi aus; nach einiger Zeit aber erfolgt eine gewisse Adaptation des Magens, derart, daß die Saftproduktion immerhin in einem den Anforderungen der Verdauung genügenden Ausmaße erfolgt[1]). *Bickel* beobachtete, als er bei einem Hunde sämtliche extragastrale Nerven eines Magenblindsackes durchtrennt hatte, an dem nervenlosen Magen eine kontinuierliche Sekretion normalen Saftes[2]).

Durch eine lange Reihe mühevoller und sorgfältiger Untersuchungen, von denen die Mehrzahl in den Petersburger Instituten, sowie auch im Laboratorium von *A. Bickel* in Berlin ausgeführt worden ist, hat man den exzitosekretorischen Effekt der verschiedensten physiologischen und pathologischen Faktoren, von Nahrungs- und Genußmitteln, von Mineralwässern,

---

1) P. Katschkowsky (Labor. Pawlow), Pflügers Arch. **84**, 6 (1901).

2) A. Bickel, Deutsche med. Wochenschr. **1909**, 704. **Literatur über den nervösen Sekretionsmechanismus des Magensaftes:** A. Bickel, Handb. d. Biochemie 3^{I}, 58—63 (1910).

Arzneien u. dgl. auf die Magensaftsekretion geprüft[1]). Diese Versuche sind vielfach durch Beobachtungen an Menschen mit Magenfisteln[2]) ergänzt worden, die zuweilen ähnliche Bedingungen boten, wie sie beim Scheinfütterungsversuche künstlich erzeugt werden. So ist z. B. bei einem Mädchen, dem nach Verätzung des Oesophagus eine Magenfistel angelegt worden war, später eine Ösophagotomie vorgenommen und durch einen Gummischlauch eine direkte Verbindung zwischen Ösophagusende und Magenfistel hergestellt worden. Gekaute Bissen wurden nun durch die Schlundmuskulatur mit großer Gewalt auf dem Wege dieses künstlichen Ösophagus in den Magen befördert; andererseits war nach Abnahme der Schlauchverbindung die Möglichkeit der Anstellung eines regulären Scheinfütterungsversuches gegeben.

Wirkung psychischer Momente.

Wenn wir uns jetzt, auf Grund der Versuche an Tieren und Menschen zusammenfassend klar zu machen versuchen, von welchen Faktoren die Magensaftsekretion in wirksamster Weise beeinflußt wird, sehen wir vor allem den dominierenden Einfluß des psychischen Momentes. Wir wissen jetzt, daß unter Umständen schon die Vorstellung einer wohlschmeckenden Nahrung, in noch höherem Maße aber das Kauen einer solchen nicht nur, »das Wasser im Munde zusammenlaufen« läßt, sondern auch den Saft im Magen. Daß eine assoziative Magensaftbildung existiert, hat sich an einem Magenfistelkinde mit großer Klarheit zeigen lassen: Jedesmal, wenn der kleine Patient sein Essen bekam, wurde auf einer Kindertrompete ein bestimmter Ton geblasen; nachdem man das einige Zeitlang durchgeführt hatte, genügte nun der Trompetenton allein, auch ohne das Essen, um die Magensaftsekretion auszulösen[3]). Daß Ärger und Aufregung den Appetit beeinträchtigt, hat wohl schon jeder von uns am eigenen Leibe erfahren. *Bickel* hat aber den experimentellen

1) **Literatur:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 534—542 (1907). A. Bickel, Handb. d. Biochemie **3**[I], 66—70 (1910).

2) Beobachtungen von F. A. Hornborg, F. Umber, H. Bogen, A. Bickel, Sasaki, H. Kaznelson [Pflügers Arch. **118**, 327 (1907)]. — R. S. Lavenson [Arch. intern. Med. **4**, 271 (1909)]; vgl. O. Cohnheim, Die Physiologie d. Verd. u. Ernährung S. 57 (1908).

3) H. Bogen (Kinderklinik Heidelberg), Pflügers Arch. **117**, 150 (1907).

Beweis dafür erbracht, daß einem Hunde, dessen Seelengleichgewicht durch den unliebsamen Anblick einer Katze gestört worden war, nicht nur sogleich vor Ärger der Appetit verging, daß der Verdruß vielmehr auch seine Magensaftsekretion zum Stillstand brachte[1]). Die normalen Geschmacksempfindungen sind dagegen keine unbedingte Voraussetzung einer Magensaftsekretion; denn *Coronedi* sah beim Scheinfütterungsversuche einen durchaus normalen Magensaft auch dann zum Vorschein kommen, wenn er die Zunge des Tieres durch Kokainpinselung gänzlich gegen Empfindungen abgestumpf hatte[2]).

Exzitosekretorische Reize.

Mechanische Reize sind zur Auslösung der Magensaftsekretion wenig geeignet; während jedoch *Pawlow* die Wirksamkeit derselben gänzlich geleugnet hat, konnte *Arthur Schiff* den Nachweis erbringen, daß chronische Reize, wie sie z. B. durch in Flüssigkeiten suspendierten Streusand u. dgl. ausgeübt werden, immerhin im Sinne einer Sekretionssteigerung wirken können[3]). Im Zusammenhange damit steht vielleicht die Beobachtung, daß sich bei Hunden, denen der Pylorus durch ein Silberband verengt worden ist, eine kontinuierliche Saftsekretion einstellt[4]).

Beim Vergleiche verschiedener Nahrungsmittel wurde die intensivste Saftsekretion nach Fleischnahrung beobachtet. Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß die Extraktivstoffe des Fleisches in dieser Hinsicht außerordentlich wirksam sind. Welchem Bestandteile des Fleischextraktes diese auffallende safttreibende Wirkung zukommt, ist unbekannt; das Fischfleisch soll andere Fleischarten an Wirksamkeit noch übertreffen[5]). Die Wirkung von Hefeextrakten bleibt weit hinter derjenigen des Fleischextraktes zurück[6]). Der letztere ist bemerkenswerter Weise auch wirksam, wenn er subcutan oder per rectum beige-

---

1) A. Bickel, Deutsche med. Wochenschr. **1905**, 1829.

2) G. Coronedi und F. Delitala, Arch. di Fisiol. (Festschr. f. Fano) **7**, 17; Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 1915 (1910).

3) A. Schiff (Inst. R. Paltauf), Zeitschr. f. klin. Med. **61**, 220 (1907).

4) N.B. Foster and A. V. S. Lambert, Proc. Soc. Exper. Biol. **5**, 109 (1908).

5) Vgl. B. Lönnquist, Skand. Arch. f. Physiol. **18**, 194 (1906). W. N. Boldyreff, Arch. f. Verdauungskr. **15**, 268 1909.

6) W. Hoffmann und M. Wintgen, Arch. f. Hygiene **61**, 187 (1907).

bracht wird. Auf die außerordentlich zahlreichen und widersprechenden Angaben über die Wirkung der verschiedensten Bitterstoffe, Alkaloide, des Alkohols, der Mineralwässer und Neutralsalze auf die Magensaftsekretion[1]) möchte ich hier nicht näher eingehen. Selbstverständlich besitzen alle diese Dinge für die Behandlung der Hyperazidität und Hypersekretion ein praktisch-medizinisches Interesse. Doch möchte ich nebenbei bemerken, daß wir uns hier auf recht unsicherem Terrain befinden, und dies umsomehr, als, wie es scheint, so manche Beschwerden, die früher einfach von den Klinikern unter den genannten Begriffen untergebracht worden sind, teilweise auf Rechnung von Motilitätsstörungen des Magens, auf Hyperästesie der Schleimhaut u. dgl. kommen[2]).

Wenn ich also hier von meinem Rechte als Theoretiker, auf derartige Dinge nicht näher eingehen zu müssen, gerne Gebrauch mache, möchte ich es nicht unterlassen, Ihre Aufmerksamkeit auf eine Reihe weiterer physiologisch bedeutsamer Faktoren hinzulenken, die geeignet sind, auf die Magensaftsekretion im Sinne einer Förderung einzuwirken.

Man hat eine Beziehung der Speicheldrüsen zur Sekretion des Magensaftes aus dem Umstande erschließen wollen, daß eine Totalextirpation der Speicheldrüsen beim Hunde angeblich eine bedeutende Verminderung der Magensaftsekretion veranlaßt[3]); doch wird die Berechtigung einer solchen Auffassung von anderer Seite geleugnet[4]).

Magensekretin.

Man hat beobachtet, daß sowohl neutralisierter Magensaft als auch durch Säureextraktion gewonnene Auszüge aus Magen- und Darmschleimhaut sowie auch aus manchen anderen Organen bei subcutaner oder intravenöser Beibringung geeignet sind, die Sekretion des Magensaftes auszulösen[5]). *Bayliss* und *Starling* sind dementsprechend geneigt, die physiologische Bedeutung

1) **Literatur:** A. Bickel, Handb. d. Biochem. **3**[I], 66—69 (1910).

2) Vgl. V. Rubow, Arch. f. Verdauungskr. **12**, 1 (1906). R. Kaufmann, Zeitschr. f. klin. Med. **57**, 491 (1905).

3) Hemmeter, Biochem. Zeitschr. **11**, 238 (1908).

4) A. S. Löwenhart und D. R. Hooker, Proc. Soc. Exper. Biol. **5**, 114 (1908).

5) Edkins, Journ. of Physiol. **34**, 133 (1906).

eines »Magensekretins« anzunehmen. Dieser Auffassung gemäß wäre die normale Sekretion der Magenschleimhaut auf die Zusammenwirkung zweier Faktoren zurückzuführen: Die wichtigste Rolle würde allerdings den auf dem Wege der Vagusbahnen zugeleiteten nervösen Reizen zufallen; der zweite Faktor jedoch, der, lange nachdem die Wirkung der letzten abgeklungen ist, die Fortdauer der Magensaftsekretion bewirkt, soll chemischer Natur sein; eine in der Pylorusschleimhaut unter Einwirkung der Säure auftretende spezifische Substanz soll in das Blut gelangen und, als »Hormon« oder chemischer Bote zur Magenschleimhaut zurückkehrend, dieselbe zu neuer sekretorischer Arbeit veranlassen[1]). Ich behalte mir die Diskussion dieser Hypothese für die nächste Vorlesung vor, in der vom Pankreassekretin die Rede sein wird.

Sekretionshemmung.

Neben Faktoren, welche die Magensaftsekretion auslösen, kennen wir auch solche, welche dieselbe zu hemmen geeignet sind. Wir wissen z. B., daß dies für die Aufnahme fettreicher Speisen in den Magen gilt. *Pawlow* hat gezeigt, daß es sich dabei um eine nicht vom Magen, sondern vom Duodenum ausgehende Sekretionshemmung handelt. Auch Alkalien scheinen unter Umständen vom Darm aus hemmend zu wirken. Neuerer Zeit ist man klinischerseits darauf aufmerksam geworden, daß das Fehlen freier Salzsäure im Magensafte mit einer Gallenblasenerkrankung in Zusammenhang stehen und zur Diagnose einer solchen verwertet werden kann[2]).

Entstehung freier Salzsäure in der Magenschleimhaut.

Wir wenden uns nunmehr der alten Rätselfrage zu, welcher Art denn eigentlich jener Vorgang sei, vermöge dessen die Magenschleimhaut befähigt ist, eine Mineralsäure auf sekretorischem Wege in Freiheit zu setzen.

Ich will Sie nicht mit der Aufzählung der älteren Erklärungsversuche ermüden; weder die Annahme einer Massenwirkung der Kohlensäure, noch diejenige einer Alkalibindung durch Lezithalbumine, noch diejenige einer angeblichen Imperme-

1) E. H. Starling, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion p. 75ff., London 1906. W. M. Bayliss und E. H. Starling, Ergebn. d. Physiol. **5**, 676—677 (1906).

2) H. Hohlweg, (Klin. Voit Gießen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 255 (1912).

abilität der Magenschleimhaut für Chlorionen vermochte der Kritik Stand zu halten[1]); auch nach organischen Chlorverbindungen in der Magenschleimhaut, durch deren Zerfall die Salzsäure etwa entstehen sollte, hat man vergeblich gesucht[2]).

Daß das Kochsalz der Nahrung die Quelle der Magensalzsäure bildet, ist eigentlich selbstverständlich. *Rosemann* hat durch sorgfältige Untersuchungen dargelegt, daß der Hungerzustand und die Darreichung chlorarmer Nahrung nicht ausreichen, um eine beträchtliche Verminderung des Chlorvorrates im Körper herbeizuführen; denn der Organismus versteht es, sich gegen die Chlorverarmung zur Wehr zu setzen, indem die Chlorabgabe im Harne auf ein Minimum absinkt. Dagegen gelingt es ohne weiteres, durch Scheinfütterung und durch die so bewirkte Salzsäuresekretion dem Körper sehr beträchtliche Chlormengen zu entziehen. Schließlich versiegt dann die Saftsekretion und zwar schon zu einer Zeit, wo der Organismus noch ansehnliche Chlormengen beherbergt; von dem gesamten Chlorvorrate des Körpers soll nur etwa ein Fünftel für die Magensaftsekretion verfügbar sein[3]). Bei Versuchen an einer Hungerkünstlerin hat es sich herausgestellt, daß der Magen derselben noch nach 24tägigem Hunger auf den Reiz eines Probefrühstücks mit der Produktion eines Saftes antwortete, der zwar einen erheblich herabgesetzten Salzsäuregehalt aufwies, im übrigen aber noch durchaus verdauungskräftig war[4]).

Wenn freie Salzsäure aus Kochsalz entstehen soll, wird sich letzteres natürlicherweise mit Wasser nach der Gleichung $NaCl + H_2O = NaOH + HCl$ umsetzen müssen. Jedem Molekül sezernierter Salzsäure entsprechend wird demnach ein Molekül Natriumhydroxyds im Organismus verbleiben müssen. Es ist also durchaus verständlich, daß auf der Höhe der Säuresekretion die Koch-

1) Vgl. L. v. Rhorer, Pflügers Arch. **150**, 416 (1905).

2) H. Dauwe, Arch. f. Verdauungskr. **11**, 137 (1905).

3) H. Rosemann (Münster), Pflügers Arch. **142**, 208 (1911); vgl. auch die **Literatur** bei J. Wohlgemuth, Exp. Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes auf den Chlorgehalt des Magensaftes, Berlin, Hirschwald 1906, sowie auch die älteren Untersuchungen von Nencki, Külz, A. Kahn u. a.

4) L. Rütimeyer (Basel), Zentralbl. f. innere Med. **1909**, 233.

salzausscheidung im Harne absinkt, und daß in der darauffolgenden Periode der Rückresorption des stark sauren Mageninhaltes mehr Ammoniak der Harnstoffsynthese entgeht und zur Neutralisation der freien Säure herangezogen wird[1]). Wir begreifen auch, warum der Organismus eines im Chlorhunger befindlichen Tieres (wie mein frühverstorbener Freund *Leo Schwarz*[2]) in *Hofmeisters* Laboratorium zeigen konnte) auf Kochsalzzufuhr sogleich mit einer erheblichen Alkaleszenzzunahme des Harnes reagiert. Daß auch Bromnatrium im gleichen Sinne wirkt, bestätigt die Annahme, daß die Salzsäure des Magensaftes bis zu einem gewissen Grade durch Bromwasserstoffsäure vertreten werden kann.

Physikalisch-chemische Erklärungsversuche.

Man hat sich vielfach bemüht, die moderne Entfaltung der physikalischen Chemie auch dem Probleme der Salzsäurebildung im Magensafte dienstbar zu machen. Als seinerzeit die Ionenlehre langsam in die biologischen Disziplinen einzusickern begann, konnte man vielfach die Beobachtung machen, daß eine Übersetzung einer Fragestellung in die Sprache der Ionenlehre mit einer Erklärung verwechselt wurde. Heute ist man sich wohl ziemlich im Klaren darüber, daß, wenn ein Problem in noch so gelehrter Weise mit dem größeren Publikum schwer verständlichen Fachausdrücken umschrieben wird, man seiner Erklärung nicht näher kommt, als wenn man dasselbe etwa in spanischer oder russischer Sprache formuliert. Leider ist hie und da ein Restchen der Bemühungen mittelalterlicher Magister, durch möglichste Schwerverständlichkeit ihrer hochgelehrten Darstellungen ihrem Auditorium nur so recht zu imponieren, auch noch in der modernen Wissenschaft (insbesondere in der medizinischen) zu verspüren.

Ein wirklicher physikalisch-chemischer Erklärungsversuch ist dagegen derjenige von *Daneel*, der auf dem Prinzipe der Ionen-

1) A. Müller und P. Saxl (I. med. Klinik Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **56**, 546 (1905). A. Loeb (med. Klin. Straßburg), ibid. **56** (1905). S. A. Gammeltoft (Kopenhagen), Zeitschr. f. physiol. Chemie **75**, 57 (1911).

2) L. Schwarz (physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **5**, 56 (1903) (vgl. dort auch die Arbeiten von Falck, M. Gruber und Rosell).

beweglichkeit basiert: Man könnte sich vorstellen, daß freie organische Säuren in der Magenschleimhaut auftreten. (Wir haben z. B. allen Grund anzunehmen, daß die Produktion freier Milchsäure eine allgemeine Zellfunktion ist, wenngleich die Säure einer schnellen Neutralisation durch die Alkalien der zirkulierenden Säfte unterliegt.) Bezeichnen wir mit R ein organisches Säureradikal, so wird die Dissoziation von Kochsalz und Säure nach den Formeln

$$NaCl = Na^{\cdot} + Cl'$$
$$HR = H^{\cdot} + R' \qquad \text{erfolgen.}$$

Nun ist aber von den beiden Kationen $H^{\cdot}$ beweglicher als $Na^{\cdot}$ und von den Anionen Cl' beweglicher als R', weshalb aus einem Gemenge von Kochsalz und organischer Säure Salzsäure herausdiffundieren kann, so, als wenn die starke Mineralsäure aus ihrem Salze durch die viel schwächere organische Säure »ausgetrieben« worden wäre. Es wird sicherlich keinem physikalischen Chemiker schwer fallen, gegen diesen Erklärungsversuch Einwände zu erheben. Es scheint mir aber immerhin, daß derselbe einige Aufmerksamkeit verdient. Man wird wohl weitere Fortschritte der Kolloidchemie, insbesondere im Bereiche der dunklen Gebiete der Adsorptionserscheinungen abwarten müssen, um hier etwas klarer zu sehen.

Säureproduktion mariner Schnecken.

Es sei hier nur in aller Kürze daran erinnert, daß die Säureproduktion des Säugetiermagens nicht etwa eine in der Welt einzig dastehende Erscheinung ist. Als *Johannes Müller* im Jahre 1854 in Messina weilte, sah er mit Erstaunen, daß ein Flüssigkeitsstrahl aus dem Rüssel der großen Faßschnecke Dolium galea, als er die Marmorplatten, mit denen das Zimmer ausgelegt war, traf, ein Aufschäumen bewirkte, als ob man eine starke Säure ausgegossen hätte. Es stellte sich später heraus, daß viele marine Schnecken einen sauren Speichel ausscheiden, und daß derjenige von Dolium ansehnliche Mengen freier Schwefelsäure enthält[1]).

1) **Literatur über Säuresekretion bei Gastropoden:** O. v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere, S. 208—215, Jena 1903.

Bestimmung der Azidität des Magensaftes.

Für jede mit der Säuresekretion im Magensafte zusammenhängende Beobachtung ist natürlich die Ermittlung der ausgeschiedenen Menge freier Salzsäure von großer Bedeutung. Ich möchte hier nur einige wesentliche Fortschritte kurz erwähnen. Den alten Farbenreaktionen zum Nachweise der freien Salzsäure sind viele neue hinzugefügt worden; z. B. ist zum Ersatze des Günzburgschen Reagens ein Gemisch von p-Oxybenzaldehyd mit Phloroglucin oder ein solches von Dimethylamidobenzaldehyd mit Indol empfohlen worden. Wichtiger aber ist es, daß man einsehen gelernt hat, daß eine Beurteilung der wahren Azidität des Magensaftes, d. h. seiner Wasserstoffionenkonzentration, unmöglich durch einfache Titration erfolgen kann. Dazu bedarf es entweder der Messung der elektromotorischen Kraft geeigneter Wasserstoffkonzentrationsketten[1]) oder der Indikatorenmethode. Wird z. B. nach *A. Müllers* Vorgange Magensaft mit Tropäolinlösung versetzt, so nimmt die Flüssigkeit eine Farbe an, die je nach dem Säuregrad zwischen rotbraun und gelb liegt; durch den Vergleich dieser Nuance mit einer Farbenskala kann dann direkt der Prozentgehalt an »freier Salzsäure« abgelesen werden[2]). Auf einem ganz anderen Prinzipe beruht wiederum die Methode *von Dreser*. Ein Überschuß schwer löslichen Baryumoxalates wird in den Magensaft als »Bodenkörper« eingebracht und die Menge der durch die Salzsäure in Lösung gebrachten Oxalsäure durch Titration mit Kaliumpermanganat ermittelt[3]). Bei einem anderen Verfahren[4]) wird die aus einem Gemenge von Jodkalium und jodsaurem Kalium bei Gegenwart von Salzsäure freigemachte Jodmenge titriert und als Maß der letzteren benutzt usw.

Durchaus originell ist ein Verfahren, das von *Holmgren*[5]) zum

---

1) C. Foà, C. R. Soc. de Biol. **1905**, I, 865, II, 2. — F. Tangl, Pflügers Arch. **115**, 64 (1906). L. Michaelis u. H. Davidsohn, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 398 (1910). J. Christiansen (Kopenhagen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **102**, 103 (1911).

2) A. Müller (Klinik von Noorden, Wien), Med. Klinik **1909**, 1438.

3) H. Dreser, Hofmeisters Beitr. **8**, 285 (1906).

4) M. Wegrumba (Bern), Internat. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **3**, 53 (1911).

5) J. Holmgren (Stockholm), Deutsche med. Wochenschr. **1911**, 247.

Zwecke der Bestimmung freier Salzsäure im Magensafte empfohlen wird und welches auf der Adsorption von Säuren in kapillaren Medien beruht. Läßt man eine Säurelösung aus einer Pipette auf horizontal ausgebreitetes Filtrierpapier auftropfen, so bemerkt man, während der Tropfen sich kreisförmig ausbreitet, daß nur der zentrale Teil der feuchten Kreisfläche sauer reagiert, während die Peripherie nur Wasser enthält. Die Säureteilchen werden also vom Filtrierpapier stärker adsorbiert, als die Wasserteilchen. Es hat sich nun gezeigt, daß je konzentrierter die Säure ist, ein desto schmälerer säurefreier Rand übrig bleibt und zwar ändert sich das Verhältnis zwischen dem Flächeninhalt des sauren Kreises und demjenigen des peripheren säurefreien Ringes in direkter Proportion zu dem Säuregehalte der aufgetropften Lösung. Die Werte sind auffallend übereinstimmend und die Resultate, wenn man z. B. mit Lakmus gefärbtes Papier anwendet, höchst anschaulich. Das Verfahren gestattet innerhalb weniger Augenblicke ein für praktische Zwecke ausreichend genaues Urteil über den Säuregehalt eines Magensaftes zu gewinnen. Eine minimale Menge des Letzteren, etwa $^1/_{10}$ Kubikzentimeter, genügt zur Ausführung der Bestimmung.

Bindung der Salzsäure durch Eiweißkörper.

An Methoden zur Bestimmung der freien Salzsäure im Magensafte herrscht also wahrlich kein Mangel. Es fragt sich nun aber weiter, was man denn mit denselben eigentlich anfangen kann. Da muß man denn wohl eingestehen, daß die Bedeutung des Nachweises freier Salzsäure insbesondere klinischerseits ganz bedeutend überschätzt worden ist. Die Dinge dürften nämlich in Wirklichkeit ungefähr folgendermaßen liegen: Die freie Salzsäure des Magensaftes wird bei Gegenwart von Eiweißnahrung sogleich ganz oder teilweise von Proteinen und ihren Spaltungsprodukten gebunden. Dabei ist zu beachten, daß die Eiweißkörper so schwache Basen sind, daß ihre Salze einer weitgehenden hydrolytischen Dissoziation[1]) unterliegen. Das heißt so viel, als daß in ihrer Lösung nur ein Teil der Eiweißsalze als solche vorhanden ist, während der Rest derselben alsbald wieder in Eiweiß und freie Salzsäure zerfällt. Man war nun viel-

1) **Literatur:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 543—547 (1907).

fach der Meinung, daß nur der freien Salzsäure eine Bedeutung für den Verdauungsvorgang zukommt[1]) und hat eben deswegen auf ihre Bestimmung so großen Wert gelegt. Beispielsweise hat man, da die Messung der H-Ionenkonzentration im Säuglingsmagen nur sehr geringe Werte ergab, daran gezweifelt, ob das vorhandene Pepsin hier überhaupt eine verdauende Wirkung entfalten kann und nicht vielmehr nur einen labenden Effekt ausübt[2]). Es scheint mir nun von Bedeutung zu sein, daß wie *Julius Schütz* zeigen konnte, die Anwesenheit von H-Ionen für die Pepsinverdauung überhaupt nicht notwendig ist; dieselbe beginnt bereits bei einem sehr geringem Gehalte von an Eiweiß gebundener Salzsäure. *Schütz* nimmt an, die Rolle der überschüssigen (»freien«) Salzsäure dürfte in erster Linie darin bestehen, daß sie die nativen Eiweißkörper vor der Einbuße der an sie verketteten Salzsäure, welche die im Laufe der Verdauung entstandenen Eiweißabbauprodukte ihr zu entreißen bestrebt sind, schützt, demnach nichts als eine Art Reservevorrat darstellt; daher soll für die Intensität des Verdauungsvorganges in erster Linie nicht die relative Konzentration, sondern die absolute Menge vorhandener freier Salzsäure maßgebend sein[3]). Recht lehrreich sind auch Beobachtungen, denen zufolge es nicht gelingt, aus verdauenden Magensäften freie Salzsäure durch Destillation auszutreiben[4]). Im Gegensatze zu dieser Auffassung stehen allerdings andere Autoren auf dem Standpunkte, daß die Anwesenheit freier Salzsäure ein unentbehrlicher Faktor für eine ausgiebige Ausnutzung der Nahrung sei[5]).

Wir wollen uns nunmehr der Frage zuwenden, in welchem Umfange sich die Eiweißverdauung im Säugetiermagen denn

1) Vgl. A. Müller (I. med. Klinik, Wien), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 27 (1908.)

2) H. Davidsohn, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**, 420 (1911).

3) J. Schütz, Wiener med. Wochenschr. **1906**, Nr. 41 u. 42; Biochem. Zeitschr. **22**, 33 (1909); Arch. f. Verdauungskr. **17**, 11 (1911); siehe dort die Literatur; vgl. auch H. Jastrowitz (Labor. Siegfried), Biochem. Zeitschr. **2**, 157 (1906).

4) F. Landolph, Nouvelles études chimiques sur le suc gastrique; Buenos Aires 1911; Zentralbl. f. Physiol. **25**, 539 (1911).

5) Vgl. G. Ewald (med. Klin. Erlangen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 498 (1912).

eigentlich vollzieht und bis zu welchen Abbauprodukten dieselbe normalerweise führt.

Umfang der Eiweißverdauung im Magen.

Diese Frage hat sich gegenwärtig so weit geklärt, daß, trotz des großen Umfanges der vorliegenden Literatur[1]), das Wesentliche darüber mit wenigen Worten gesagt werden kann. Wir verdanken dies in erster Linie einerseits den mit großer Konsequenz während einer langen Reihe von Jahren durchgeführten Arbeiten von *Edgard Zunz*[2]) in Brüssel, andererseits aber den vereinigten Bemühungen von London und von Abderhalden[3]) und ihrer zahlreichen Mitarbeiter, durch welche die neuesten Fortschritte einer ausgebildeten Fisteltechnik und der Eiweißchemie in glücklicher Weise kombiniert worden sind.

»Die geronnenen Eiweißkörper des Fleisches«, so schrieb *E. Zunz*[4]) schon vor etwa 10 Jahren, »werden im Magen sukzessive durch den Magensaft in Lösung gebracht, wobei sehr wenig Acidalbumin, sehr reichlich Albumosen, minder reichlich entferntere Verdauungsprodukte (Peptone, Peptoide, vielleicht auch kristallinische Endprodukte) entstehen. Der in Lösung gegangene Anteil wird zum größten Teile an den Dünndarm abgegeben, wo er einer rapiden weiteren Spaltung und der Resorption verfällt. Ein geringer Rest gelangt schon im Magen zur Resorption und zwar unterliegen dieser in erster Reihe die entfernten Verdauungsprodukte, während die Albumosen schwieriger aufgenommen werden«. Ich habe Ihnen schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt (Bd. I, S. 77ff.), daß der Albumosenbegriff im Laufe der letzten Jahre eine wesentliche Wandlung und, strenge genommen, seine Existenzberechtigung verloren hat.

---

1) **Literatur über den Umfang der Magenverdauung:** E. Zunz, Ergebn. d. Physiol. **5**, 622—663 (1906). E. S. London, Handb. d. Biochemie 3^{II}, 68—80 (1909).

2) E. Zunz, l. c. u. Bulletin de la Société Roy. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles **1910**, Nr. 3; Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'Acad. roy. de Belgique **19**, 3 (1906); **20**, 1 (1908); Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique **24**, 241 (1910); zit. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 371.

3) E. Abderhalden und E. S. London, gemeinsam mit K. Kautsch, L. Baumann, O. Prym, K. v. Körösy, C. Vögtlin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 549 (1906); **51**, 383 (1907); **53**, 147, 343 (1907).

4) E. Zunz, Hofmeisters Beitr. **3**, 339 (1902).

Die Schematisierungen über die Reihenfolge der verschiedenen bei der Magenverdauung auftretenden Arten von »Albumosen« und »Peptonen«, an die seinerzeit so viel Zeit und Mühe verwendet worden ist, sind daher für uns ziemlich bedeutungslos geworden. Wichtig dagegen ist die Feststellung von *Abderhalden* und *London*, der zufolge im Magen eine Abspaltung von Aminosäuren aus dem Eiweißmoleküle kaum stattfindet, wie denn auch zugeführte synthetische Polypeptide nicht in beachtenswerter Weise angegriffen werden[1]). Die Intensität des Lösungsvorganges hängt von der Natur der Eiweißkörper ab; (so wird z. B. Gelatine viel schneller »verdaut« als Serum- oder Eiereiweiß). Die gelösten Eiweißkörper des Mageninhaltes entsprechen größtenteils der alten Definition der »Albumosen«. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die Schnelligkeit des Übertrittes des gelösten Mageninhaltes in den Darm. Daß der Koagulationsgrad der Eiweißkörper dabei eine große Rolle spielt und daß es einen großen Unterschied ausmacht, ob die Eiweißkörper sich im rohen oder gekochten Zustande befinden, ist längst bekannt. Doch spielen auch andere Faktoren wenig bekannter Art mit. Während z. B. rohes Eiereiweiß den Magen eines Hundes nach wenig mehr als einer Stunde in größtenteils verändertem Zustande verlassen hat, geht die Herausbeförderung rohen Fleisches erheblich langsamer vor sich usw.[2]).

Die Resorption von Eiweißspaltungsprodukten im Magen spielt jedenfalls eine sehr geringe Rolle. Fleisch und Eiweiß verläßt nach *London* den Hundemagen, ohne eine bemerkbare Resorption von Stickstoffsubstanz erlitten zu haben. Auch solche Eiweißabbauprodukte, welche im Darme leicht resorbiert werden, können nach mehrstündigem Verweilen im Magen quantitativ zurückgewonnen werden. (Demgegenüber hält allerdings *Salaskin* daran fest, daß, in Übereinstimmung mit älteren Angaben, eine Eiweißresorption auch bereits im Magen stattfindet)[3]).

---

1) E. Abderhalden und E. S. London l. c.

2) E. S. London, gemeinsam mit W. Polowzowa, A. Th. Sulima, C. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 209 (1905); **49**, 328 (1906); **68**, 378 (1910).

3) S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 167 (1907).

Von großer physiologischer Bedeutung ist dagegen die Feststellung von *Carl Oppenheimer* und *Aron*[1]) einerseits, von *Emil Fischer* und *Abderhalden*[2]) andererseits, derzufolge mit Pepsinsalzsäure vorbehandelte Eiweißkörper dem weiteren Angriffe des Trypsins gegenüber weniger widerstandsfähig sind.

Da also die Funktion des Magens bei der Eiweißverdauung eine im Ganzen mehr vorbereitende ist, ist es schließlich nicht zu verwundern, daß die Entbehrlichkeit des Magens seit *Karl Ludwig*s und *Ogata*s berühmten Versuchen und seitdem *Czerny* zuerst die Totalexstirpation beim Menschen gewagt hatte, wiederholt an Menschen und Tieren dargetan werden konnte[3]).

Über den Umfang der Resorptionsvorgänge gehen die Meinungen weit auseinander. Während *London*, wie erwähnt, denselben keine Bedeutung beimißt, hält *Scheunert*[4]) (auf Grund der Beobachtungen von *Lang* und von *Tobler* sowie seiner eigenen, an Pferden und Hunden ausgeführten Versuche) eine Resorptionstätigkeit des Magens für bewiesen.

Vergleichend-physiologisches.

Unser Einblick in physiologische Vorgänge jeder Art müßte ein höchst einseitiger und beschränkter bleiben, wenn wir denselben auf den Menschen und die wenigen üblichen Laboratoriumsversuchstiere beschränken wollten. Nur eine Betrachtung, welche sich auf alle Kreise von Lebensformen erstreckt, kann den Charakter wahrer Wissenschaftlichkeit beanspruchen. Daher hat *Wilhelm Biedermann*[5]) durch sein monumentales Werk, in dem er das gesamte in Bezug auf die vergleichende Physiologie der Verdauung vorliegende Material gesammelt und kritisch verarbeitet hat, den vollen Anspruch auf den Dank aller derjenigen

---

1) C. Oppenheimer und H. Aron, Hofmeisters Beitr. **4**, 279 (1903).

2) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 215 (1903).

3) M. Ogata, G. Carvallo und V. Pachon, Langenbuch, C. Schlatter, ferner: A. Carrel, G. M. Meyer und P. A. Levene, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 369 (1910). E. S. London und W. F. Dagaew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 330 (1911).

4) A. Scheunert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 519 (1907).

5) W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol., herausg. v. H. Winterstein **2**[I], (Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung, 1563 Seiten, Jena 1911).

erworben, denen es darum zu tun ist, in die Geheimnisse des Lebens einzudringen. Hier muß ich mich mit einigen wenigen kurzen Andeutungen dieses Forschungsgebietes begnügen. Auch möchte ich, da ich die chemischen Vorgänge der Verdauung bei den wirbellosen Lebensformen an anderer Stelle ausführlich behandelt habe[1]), mich hier auf den Wirbeltierkreis beschränken.

Was zunächst die Klasse der Fische[2]) betrifft, gibt es solche ohne Magen. (Hierher gehören unter andern der Amphioxus, die Cyklostomen, die Cyprinoiden.) Bei den letztgenannten findet sich die Mündung des Gallenganges gleich hinter der Einmündung des Ösophagus in den Darmkanal; von einer Magenverdauung im gewöhnlichen Sinne kann hier also keine Rede sein. Die Mehrzahl der Fische besitzt jedoch einen Magen, dessen Drüsen ein bei saurer Reaktion wirksames eiweißverdauendes Enzym liefern. Am genauesten sind in dieser Hinsicht die Selachier untersucht. Über die (kürzlich von *E. Weinland* sowie von *M. van Herwerden* behandelte) Frage des Vorkommens freier Salzsäure im Magensafte der Haifische ist keine Einigung erzielt worden[3]); doch hat die ganze Frage dadurch an Bedeutung verloren, daß man ja (s. o.) die Wirksamkeit der gebundenen Salzsäure bei der Pepsinverdauung einsehen gelernt hat. Das Pepsin der Fische scheint übrigens mit demjenigen der Säugetiere nicht ganz identisch zu sein.

Die Magenverdauung bei den Amphibien, Reptilien und Vögeln[4]) vollzieht sich zweifellos nach dem Typus der Pepsinverdauung. Bei körnerfressenden Vögeln, bei denen die Nahrung

---

1) O. v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere, S. 140—303, Jena (1903).

2) **Literatur über die Magenverdauung bei Fischen:** A. Scheunert, Handb. d. Biochem. **3**^{II}, 163—167 (1909). W. Biedermann, l. c. S. 1088—1106; vergl. auch: D. D. van Slyke und G. F. White, Journ. of biol. Chem. **9**, 209 (1911).

3) M. van Herwerden (physiol. Inst. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 453 (1908). E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **55**, 58 (1911).

4) **Literatur über Magenverdauung bei Amphibien, Reptilien und Vögeln:** A. Scheunert, Handb. d. Biochem. **3**^{II}, 168—170 (1909). W. Biedermann, l. c. S. 1272—1281.

in einem Kropfe vorbehandelt wird, kann der peptische Eiweißabbau bereits in diesem beginnen.

Hinsichtlich einer systematischen Durchforschung der vergleichenden Physiologie der Verdauungsvorgänge bei Säugetieren[1]) haben sich die beiden an der tierärztlichen Hochschule in Dresden wirkenden Gelehrten *Ellenberger* und *Scheunert* die größten Verdienste erworben. Da bei den Wiederkäuern drei kompliziert gebaute Vormägen dem eigentlichen Drüsenmagen vorgeschaltet sind, liegt es auf der Hand, daß man hier mit verwickelten Verdauungsvorgängen zu rechnen hat. Interessante Verhältnisse bietet z. B. der Hamster mit seinem zweiteiligen Magen: einem mit einer kutanen Schleimhaut ausgekleideten Vormagen, der nur durch eine enge Öffnung mit dem eigentlichen Drüsenmagen verbunden ist und eine Zwischenstellung zwischen dem mehrhöhligen Magen der Wiederkäuer und dem einhöhligen Magen der Einhufer, des Schweines und anderer Säugetiere einnimmt. Die Verdauung der Nahrungsproteine durch Magensaft findet nur im Drüsenmagen statt, während im Vormagen Vorgänge einer bakteriellen Eiweißfäulnis sich abspielen können. Jedoch auch bei Tieren mit einhöhligem Magen können die Verhältnisse anders liegen, als etwa beim Hunde. Während, wie wir gesehen haben, bei diesem die im Magen anzutreffenden Eiweißabbauprodukte in der Hauptsache aus Albumosen bestehen, ist z. B. beim Pferde die Menge der Albumosen niemals eine so bedeutende, daß von einem Vorherrschen derselben gegenüber Syntoninen, Peptonen und abiureten Produkten gesprochen werden könnte.

---

1) **Literatur über vergleichende Physiologie d. Magenverdauung bei Säugetieren:** A. Scheunert, Handb. d. Biochem. **3**[II], 153—162 (1909). — W. Biedermann, l. c. S. 1299—1311. W. Ellenberger und A. Scheunert, Lehrb. d. vergl. Physiol., Berlin, Verl. P. Parey (1910). A. Scheunert, Vergleichende Studien über den Eiweißabbau im Magen. O. Wallach — Festschrift, Göttingen 1909; ferner: Pflügers Arch. **109,** 145 (1905) und **139,** 131 (1911). A. Scheunert und E. Rosenfeld, Deutsche tierärztl. Wochenschr. **17,** Nr. 25. A. Scheunert und W. Grimmer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58,** 27 (1906). E. Rosenfeld, Inaug.-Diss., Leipzig 1908. A. Schattke, Inaug.-Diss., Dresden 1909. F. Bengen und G. Haane, Pflügers Arch. **106,** 267, 286 (1905).

Wir wenden uns nunmehr einer kurzen Betrachtung des verdauenden Magenfermentes, des Pepsins[1]) zu.

Versuche zur Reindarstellung des Pepsins.

Man hat auf Versuche einer »Reindarstellung« des Pepsins viele Mühe verwandt[2]) und es ist wiederholt gelungen, das Ferment, welches bekanntlich von Niederschlägen der verschiedensten Art mitgerissen wird, anscheinend eiweißfrei zu gewinnen. So ist in *Hofmeister*s Laboratorium[3]) ein nach den üblichen Begriffen »eiweißfreies« Pepsin dadurch gewonnen worden, daß ein (aus mit Kieselguhr zerriebener Magenschleimhaut gewonnener) Buchner-Preßsaft nach Filtration durch eine Chamberlandkerze und erfolgter Dialyse (*Brücke*s Prinzipe entsprechend) mit einer alkoholätherischen Cholesterinlösung versetzt wurde. Das Pepsin haftet dem ausfallenden Cholesterinniederschlage an. Wird der letztere sodann in Wasser suspendiert und das Cholesterin durch Ausschütteln mit Äther beseitigt, so erhält man eine klare Flüssigkeit von hochgradiger verdauender Kraft, welche keine Eiweißreaktionen und kein Labungsvermögen mehr aufweist. Von den hie und da immer wieder auftauchenden Bemühungen, Fermente »analysenrein« darzustellen, kommt man mehr und mehr ab, da man allmählich einsehen gelernt hat, daß es vorläufig wenigstens ein fruchtloses Bemühen ist. Auch wenn es schließlich nach vieler Mühe und Arbeit gelingt, ein Ferment so weit zu reinigen, daß es keine Eiweißreaktionen mehr gibt, bleibt immer noch der Einwand übrig, dies bedeute vielleicht nichts anderes, als daß die Fermentwirkung sich eben noch in Verdünnungsgraden äußert, bei denen die empfindlichsten Eiweißreaktionen schon versagen. Also nicht einmal über die Frage, ob die Fermente Eiweißnatur besitzen oder nicht, kann man heute irgend etwas aussagen. Als seinerzeit ein französischer Physiologe die Ansicht geäußert hat, die Fermente seien überhaupt nichts Materielles, sondern nur Kräfte, hat diese

---

1) **Literatur über Pepsin:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 548—552 (1907). F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 546 (1909). A. Bickel, ibid. **3**[I], 100 (1910). O. Oppenheimer, Fermente III. Aufl. 256—280 (1910). W. Biedermann, **2**, 1. Hälfte, 1257—1264, 1282—1286 (1911).

2) Neuere Versuche von Sundberg, Sjöquist, Frau Schoumow-Simonowsky, Friedenthal, Pekelharing, Schrumpf u. a.

3) P. Schrumpf, Hofmeisters Beitr. **6**, 396 (1905).

Auffassung leidenschaftlichen Widerspruch hervorgerufen. Heute, wo sich eine langsame aber sichere Wandlung der atomistischen Grundbegriffe vollzieht und das Fundament der älteren Naturauffassung, nämlich die Gegenüberstellung von Materie und Energie ganz merklich ins Wanken gerät, würde man derartigen ketzerischen Lehren gegenüber wohl schwerlich mehr soviel Entrüstung aufbringen.

Methoden der Pepsinbestimmung.

Zur quantitativen Bestimmung des Pepsins sind zahlreiche Methoden angewandt worden. *Grützner* bestimmt die Menge Farbstoffes, welcher bei der Verdauung von mit Karmin gefärbtem Fibrin in Lösung geht, mit Hilfe eines Keilkolorimeters[1]). Bei dem Verfahren nach *Mett* wird die Länge einer in einer bestimmten Zeit verdauten Säule koagulierten Albumins gemessen, welche in einem Glasröhrchen eingeschlossen ist. *Hammerschlag* bestimmte in einer Eiweißlösung von bekannten Gehalte die Menge des nach einer gewissen Zeit unverdaut gebliebenen Proteins durch Fällung mit *Esbach*s Reagens. *Spriggs* versuchte aus der Viskositätsabnahme einer Eiweißlösung einen Rückschluß auf das Fortschreiten der Verdauung zu ziehen. *Volhard* ging von einer Kaseinlösung von bekanntem Gehalte aus; das unverdaute Kasein wurde mit Natriumsulfat ausgesalzen und die Menge verdauten Proteins im Filtrate nach dem durch Titration feststellbaren Alkalibindungsvermögen beurteilt; je weiter die Verdauung fortgeschritten ist, desto mehr Lauge wird verbraucht. *E. Fuld* beschickt eine Reihe von Gläschen mit derselben Menge salzsaurer Lösung eines reinen Eiweißkörpers, des Edestins, sowie mit fallenden Mengen der auf ihren Pepsingehalt zu prüfenden Flüssigkeit; nach einer bestimmten Verdauungszeit werden alle Proben durch Kochsalzzusatz geprüft: dort wo jede Trübung ausbleibt, hat eine vollkommene Verdauung stattgefunden. Bei einem ähnlichen Verfahren von *M. Jacoby* und *Solms* kommt statt des Edestins Ricin zur Verwendung, bei demjenigen von *Groß* Kasein, bei dem von *Rose* das Eiweiß der Gartenerbse[2]) usw.

---

1) P. v. Grützner (Tübingen), Pflügers Arch. **144**, 545 (1912).

2) Vgl. die Kritik der Methoden bei P. v. Grützner (Festschr. f. G. Fano), Arch. di Fisiol. **7**, 223 (1909). E. Henrotin, Ann. de la Soc.

Fermentgesetz des Pepsins.

Man hat sich mit Hilfe dieser Methoden vielfach bemüht ein »Fermentgesetz« für die Wirksamkeit des Pepsins abzuleiten. Insbesondere die *Schütz-Borissow*sche Regel, derzufolge die Wirkung des Pepsins proportional der Quadratwurzel aus seiner Menge zunehmen sollte, ist zu großer Popularität gelangt und viel diskutiert worden[1]). Ohne mich hier auf fermentkinetische Betrachtungen einlassen zu wollen, möchte ich nur erwähnen, daß *P. v. Grützner*[2]) auf Grund seiner gründlichen kritischen Untersuchungen in bezug auf das Pepsin und Trypsin zu dem Resultate gelangt ist, »daß kein einheitliches Gesetz während des ganzen Ablaufes eines Prozesses andauernd besteht ..... Bei den fermentativen Verdauungsprozessen herrscht im Anfang eines Prozesses ein anderes Gesetz als in seiner Mitte oder an seinem Ende. Da ferner, wie dargelegt, die absolute und relative Fermentmenge die Gesetze ebenfalls verschiebt, so kann von einem Gesetz in dem bisher üblichen Sinne bei diesem oder jenem Ferment überhaupt nicht gesprochen werden«.

Propepsin.

Das Pepsin ist, wie aus den Untersuchungen von *Ebstein* und *Grützner*, sowie aus denjenigen von *Langley* hervorgeht, in den Drüsen der Magenschleimhaut nicht in fertigem Zustande, sondern in Form eines Profermentes enthalten, welches (zum Unterschiede von dem gegen Alkalien sehr empfindlichen Pepsin) gegen Alkali resistent ist und bei Berührung mit Salzsäure momentan in Pepsin übergeht. Die Abtrennung desselben vom Profermente des Labes ist *Glässner*[3]) mit Hilfe der Uranylazetatfällung gelungen.

Pseudopepsin.

Die Existenz eines von dem Genannten aus der Pylorusschleimhaut gewonnenen »Pseudopepsins«, welches bei schwach alkalischer Reaktion wirksam sein und Eiweiß unter Auftreten der Tryptophanreaktion spalten sollte, ist umso zweifelhafter,

---

roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles **18**, fasc. 2 (1908). W. C. Rose, Arch. of intern. Med. **5**, 459 (1910). A. Fubini, Gaz. Osped. **30**, 409 (1909). P. W. Cobb (Cleveland), Amer. Journ. of Physiol. **13**, 448 (1905).

1) Vgl. J. Schütz (Labor. Hofmeister), Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 1 (1900). Reichel, Wiener klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 30.

2) P. v. Grützner, Pflügers Arch. **141**, 115 (1911).

3) K. Glässner, Hofmeisters Beitr. **1**, 24 (1901).

als dasselbe einerseits von autolytischen Gewebsfermenten schwerlich auseinander gehalten werden kann, überdies, wie man jetzt weiß, der Übertritt von Trypsin in den Pylorus eine häufige Erscheinung ist[1]).

Übergang von Pepsin in den Darmkanal.

Interessant sind Beobachtungen von *Abderhalden*, denen zufolge Pepsin mit der größten Leichtigkeit von Elastin u. dgl. aufgenommen wird. Man kann Pepsin aus Magensaft mit Hilfe von Elastin ziemlich vollkommen entfernen. Das im Innern von Albuminoiden enthaltene Pepsin ist derart geschützt, daß es in den Darmkanal gelangen und dort seine Tätigkeit fortsetzen kann. Durch die Elastinmethode gelingt es, in den oberen Partien des Darmtraktes beträchtliche Mengen aktiven Pepsins nachzuweisen und es scheint, daß die Pepsinverdauung nicht auf den Magen beschränkt ist, vielmehr auch im Darmkanale eine wichtige Rolle spielt[2]).

Widerstandsfähigkeit des Magens gegen Selbstverdauung.

Die Physiologie der Magenverdauung umfaßt noch ein Problem, das seit langer Zeit die Forschung in intensivster Weise beschäftigt. Ich meine das Problem des Schutzes der Verdauungsorgane gegen die Selbstverdauung. Jeder denkende Mensch, der einmal gesehen hat, mit welcher Schnelligkeit eine Eiweißflocke von einem wirksamen Magensafte verdaut wird, muß sich die Frage vorlegen, wieso es denn kommt, daß die Magenschleimhaut des lebenden Menschen und Tieres der peptischen Wirkung des Magensaftes Widerstand zu leisten vermag. Schon im 18. Jahrhunderte hat *Hunter* über diese Frage gegrübelt. Seitdem sich der große *Claude Bernard* mit derselben beschäftigt hatte, ist sie nicht mehr von dem Repertoire physiologischer Tagesarbeit verschwunden[3]).

---

1) Vgl. die Angaben von F. Klug, A. Scheunert und Grimmer, Pekelharing (zit. n. Handb. d. Biochem. **1**, 551 [1909]) und F. Reach (Hofmeisters Beitr. **4**, 143 [1903]).

2) E. Abderhalden gemeinsam mit F. W. Strauch, F. Wachsmuth, O. Meyer u. K. Kiesewetter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 314, 339 (1911); **74**, 67, 411 (1911).

3) **Literatur über den Schutz des Magens und des Darmes gegen Selbstverdauung:** Cl. Fermi (Sassari), Zentralbl. f. Bakteriol. **56**, 55 (1910) und Arch. di farmacol. sperim. **10**, 449, (1911); vgl. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **13**, Nr. 369 (1912). C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 270—271 (1910).

Ich habe schon früher Gelegenheit gehabt (Bd. I, S. 559), mich mit den »Antifermenten« zu beschäftigen. Seitdem nun *A. Danilewsky* auf das Vorkommen von Antipepsin in der Magenschleimhaut aufmerksam gemacht und *Ernst Weinland*[1]) die Resistenz der Eingeweidewürmer gegen Magen- und Darmfermente von diesem Gesichtspunkte aus geprüft hatte, sind zahlreiche Untersuchungen über diesen Gegenstand angestellt worden. Man hatte im Magensafte ein hitzebeständiges, gegen Säure und Alkalien ziemlich resistentes, diffusibles Agens gefunden, das die Pepsinwirkung zu hemmen vermag[2]); jedoch auch ein durch Dialyse von diffusiblen Stoffen befreites Blutserum vermag noch antipeptische Wirkungen zu entfalten[3]). *O. Schwarz* hat im Laboratorium *Hofmeisters* gefunden, daß sich nach Erhitzen von Pepsinlösungen über 60° das Auftreten eines die Pepsinwirkung hemmenden Agens feststellen läßt, welches anscheinend von vornherein in den Lösungen vorhanden und nicht erst aus dem Pepsin gebildet wird[4]). Ob aber derartigen Dingen wirklich irgend eine physiologische Bedeutung zukommt, scheint mir recht fraglich.

Wenn man z. B. weiß, daß sich das Pepsin durch Tierkohle leicht aus einer Lösung entfernen läßt, so wird man sich davor hüten, die Aufhebung der Wirkung eines Magensaftes durch zugesetztes Magenepithel ohne weiteres als »Antipepsinwirkung« zu deuten[5]).

Lehrreich ist auch folgender Versuch, den *E. S. May* im Laboratorium *René du Bois-Reymonds*[6]) ausgeführt hat: Serosa und Mukosa vom Hundemagen wurden gesondert präpariert und auf Gläser gespannt, in Magensaft eingeführt; nach 18 Stunden war

---

1) E. Weinland (physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. **44**, 1, 45 (1902).

2) L. Blum und E. Fuld, Zeitschr. f. klin. Medizin **58**, 5/6 (1906).

3) M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. **2**, 247 (1906).

4) O. Schwarz (physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **6**, 524 (1905).

5) R. du Bois-Reymond, Berl. physiol. Ges. 21. Juli 1911, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 774 (1911).

6) l. c.

die Mukosa noch unverändert, die Serosa aber so weit angegriffen, daß ein Loch darin entstanden war.

Man versuchte das Problem jedoch noch von einer anderen Seite her in Angriff zu nehmen, indem man lebende Organe in den eröffneten Magen eines Tieres eingeführt hat. Wenn die Versuche auch keine ganz übereinstimmenden Resultate ergeben haben (— so wurde eine lebende mit Gefäßen ausreichend versehene Milz ziemlich schnell verdaut —), darf doch nicht bezweifelt werden, daß z. B. der Fuß eines lebenden Frosches, der in den Magen eines anderen Frosches eingebracht worden war oder etwa eine in einen eröffneten Magen eingeführte lebende Darmschlinge auch nach vielen Stunden noch intakt bleiben kann[1]). Andererseits liegen allerdings auch Beobachtungen vor, denenzufolge kräftig wirksame Trypsinlösungen lebendes Gewebe (den Schwanz von Ratten und Mäusen) zu verdauen vermögen[2]).

Als Pendant hierzu seien Beobachtungen wie diejenigen *Claudio Fermis* angeführt, denenzufolge zahlreiche Wassertiere (Protozoen, Würmer, Crustaceen, Insekten) in Trypsinlösungen ohne jede Schädigung zu leben vermochten[3]). Eine Trypsinlösung, welche imstande war, einen großen Klumpen von geronnenem Eiweiß in kürzester Zeit zu verflüssigen, vermochte dem winzigen, durch keinerlei Tegumentgebilde geschützten Protoplasmaklümpchen eines Infusors im Laufe eines Monates nichts anzuhaben. Der genannte italienische Autor gelangt daher zu der Schlußfolgerung, die lebende Zelle verteidige sich gegen die verdauenden Fermente des Magens, des Darmes und des Pankreas weder durch Antifermente, noch durch schützende Hüllen, noch endlich durch eine besondere Art von Impermeabilität, sondern vielmehr durch die Unangreifbarkeit der gesamten lebenden Zelle als solcher. Die einfache Antwort auf die Frage, warum die lebende Zelle nicht angegriffen wird, lautet also: »Weil sie eben lebt«.

1) Neumann, Zentralbl. f. allg. Pathol. **18**, 1 (1907). Kathe, Berliner klin. Wochenschr. **1908**, 2135. Katzenstein, ibid. 1749. G. Hotz, Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **21**, 143 (1909). R. du Bois-Reymond, l. c.

2) L. Kirchheim (Labor. M. Cremer, Köln), Arch. f. exper. Pathol. **26**, 352 (1911).

3) Cl. Fermi, l. c.

Damit wäre also das Problem nach einem Kreisprozesse bei genau demselben Punkte angelangt, von dem *Hunter* vor 140 Jahren ausgegangen ist. Lassen Sie uns hoffen, daß vielleicht die nächsten anderthalb Jahrhunderte einen Fortschritt zeitigen werden.

Entstehung des runden Magengeschwüres.

In engem Zusammenhange mit dem Probleme der Selbstverdauung des Magens steht dasjenige der Entstehung des runden Magengeschwüres, welches man vielfach derart erklären will, daß eine lokale Zirkulationsstörung im Bereiche eines Schleimhautbezirkes infolge eines Gefäßkrampfes, einer Thrombosierung oder einer Hämorrhagie zur Selbstverdauung führt[1]). Es ist auch wiederholt gelungen, auf experimentellem Wege Magenulzerationen bei Tieren künstlich zu erzeugen: so durch Injektion von Diphtherietoxin[2]), gastrotoxischem Serum[3]), durch Verfütterung von Bouillonkulturen von Bacterium coli[4]), durch wiederholte Seruminjektionen[5]) (als Teilerscheinung der Anaphylaxie) sowie durch das Gift der Krustenechse (Heloderma suspectum)[6]). Die letztgenannten (im Laboratorium *Leo Loebs*' ausgeführten) Untersuchungen haben zu dem Ergebnisse geführt, daß bei derartigen Vorgängen die Hämorrhagien in der Schleimhaut, sowie Gefäßthrombosen nicht das Primäre, vielmehr sekundäre Folgeerscheinungen sind.

Chymosin.

Ich möchte die heutige Vorlesung mit einem kurzen Streifblicke auf das Problem der Labgerinnung beschließen.

Man darf wohl behaupten, daß die Frage des Labs oder Chymosins das älteste physiologisch-chemische Problem ist, das die Menschen beschäftigt hat. Denn schon vor vielen, vielen Jahrtausenden, da das Streben nach Naturerkenntnis und nach naturphilosophischer Betrachtung der Menschheit noch recht ferne ge-

---

1) Vgl. das große Beobachtungsmaterial von R. Beneke, Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges. Kiel, **1908**, 284.

2) Rosenau u. Anderson, Journ. Infect. Diseases **4**, 1 (1907).

3) M. J. Bolton, Proc. Roy. Soc. **1905/06**, Series B 77, **1909**, Series B 79, zit. n. Rehfuß, s. u.

4) F. B. Turck, Journ. Amer. med. Assoc. **1906**, 1753, zit nach 2).

5) Gay und Southhard, Journ. of med. research. **1908**, zit. nach Rehfuß, s. u.

6) M. E. Rehfuß, University of Pennsylvania Medical Bulletin **22**, 105 (1909).

legen ist, war den nomadischen Hirten das Vermögen der Magenschleimhaut, Milch zur Gerinnung zu bringen, sehr wohl bekannt.

Ein Überblick über die außerordentlich umfangreiche, den Labungsvorgang betreffende Literatur zeigt uns ein undurchdringliches Dickicht von einander scheinbar widersprechenden Beobachtungen und Theorien, ähnlich wie bei der Lehre von der Blutgerinnung.

Anknüpfend an die Beobachtungen *Hammerstens* hat man vielfach versucht, den Labungsprozeß als einen zweiphasigen Vorgang zu formulieren, bei dem der Hauptanteil des Kaseins zunächst in Parakasein umgewandelt wird, welches bei Gegenwart einer genügenden Menge von Kalksalzen sodann als schwerlöslicher Parakaseinkalk oder Käse ausfällt; ein Bruchteil der Proteinsubstanz sollte aber, infolge eines sich gleichzeitig vollziehenden Spaltungsvorganges, als albumoseartiges Molkeneiweiß in Lösung bleiben. Diese einfache Schematisierung vermochte jedoch durchaus nicht allen experimentellen Beobachtungen zu genügen, welche von sehr zahlreichen Forschern[1]) in betreff dieses Gegenstandes ausgeführt worden sind und welche sich auf die Fermentkinetik, die physikalisch-chemischen Verhältnisse der Milch, die Hemmung und Förderung des Labungsvorgangs durch verschiedene Agentien, auf das Parachymosin und Prochymosin, die Rolle von Kalksalzen und Antifermenten u. dgl. beziehen. Die vielen Widersprüche werden verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der Vorgang der Labgerinnung sicherlich ein sehr komplizierter ist. *Ivar Bang* resumiert seine eingehenden Untersuchungen über diesen Gegenstand dahin, daß die in der

---

1) M. Arthus, J. Bang, G. Becker, L. Blum, E. Fuld, M. van Herwerden, S. G. Hedin, H. Köttlitz, S. Löwenhart, E. Laqueur, L. Morgenroth, L. Pinkussohn, E. Petry, C. Pagès, H. Reichel, K. Spiro, W. Sawjalow, B. Slowzoff, S. Schmidt-Nielsen, G. Warneken, J. Wohlgemuth und viele andere. **Literatur über den Labungsvorgang und die Eiweißkörper der Milch:** E. Fuld, Ergebn. d. Physiol. **1,** 408—504 (1902). R. W. Raudnitz, ibid. **2,** 193—251 (1903). E. Laqueur, Biochem. Zentralbl. **4,** 318 (1905). F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1,** 567—570 (1909). C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 286—312 (1909). A. Schloßmann und St. Engel, Handb. d. Biochem. **3**[I], 405—432 (1910).

Milch vorhandenen Kalksalze sich auf die organischen und anorganischen Säuren, auf Laktalbumin, Laktoglobulin und Kasein verteilen; das Kasein seinerseits tritt, vermöge seines sauren Charakters, zu sämtlichen Basen der Milch in Beziehung. Es existiert nicht nur ein Parakasein; es bilden sich vielmehr, lange bevor die Gerinnung sichtbar wird, verschiedene Parakaseine mit variabler, steigender Affinität zum Kalkphosphat; ist eine gewisse Grenze erreicht, so vermögen diese Verbindungen nicht mehr in Lösung zu bleiben und die Koagulation vollzieht sich[1]).

Ultramikroskopische Beobachtung des Labungsvorganges.

Kreidl und *Neumann*[2]) ist es nun gelungen, eine Reihe von Beobachtungen (insbesondere auch solche über Verschiedenheiten zwischen Kuh- und Frauenmilch), welche mehrfach im Sinne einer Verschiedenheit des Lösungszustandes des Kaseins in der Milch gedeutet worden waren, durch direkte ultramikroskopische Anschauung in sehr befriedigender Weise zu erklären. In der Milch verschiedener Tierarten sichtbare Teilchen (»Laktokonien«) dürften nämlich mit suspendiertem Kasein oder Kaseinkalk identisch sein. »Es hatte sich bei der ultramikroskopischen Prüfung der Milch verschiedener Tiere gezeigt, daß sich bei allen Milchsorten mit Ausnahme der Frauenmilch neben den Fettkügelchen noch ein zweites korpuskuläres Element in großer Zahl findet. Man sieht nämlich die Plasmaräume zwischen den Fettkügelchen erfüllt von kleinsten, in molekularer Bewegung befindlichen Partikelchen, oft so dicht, daß man vom sonst schwarz erscheinenden Plasma nichts sieht und das ganze Gesichtsfeld von einer flimmernden Masse erfüllt erscheint, in welcher die Fetttropfen eingebettet sind..... Von diesem Bilde unterscheidet sich das der frischen Frauenmilch auf den ersten Blick; hier sieht man die Plasmaräume schwarz ..... Entnimmt man eine Probe einer mit Lab versetzten Milch, so sieht man, daß anfangs die Teilchen zu kleinen Verbänden zusammentreten, deren Zusammensetzung aus den Laktokonien noch zu erkennen ist; die kleineren

1) J. Bang (Lund), Skandin. Arch. f. Physiol. **25**, 105 (1911).

2) A. Kreidl und A. Neumann (a. d. Physiol. Inst. d. Wiener Universität), Sitzungsbericht d. Wiener Akad. Mathem.-naturwiss. Klasse **117**III, März 1908; vgl. auch Zentralbl. f. Physiol. **22**, 133 (1908). Pflügers Arch. 1 **23**, 523 (1908).

Aggregate vereinigen sich dann zu größeren, diese schließen die Fettkügelchen ein und senken sich schließlich zu Boden . . . . . zu gleicher Zeit ist in der Eprouvette, aus der das Präparat stammt, die Gerinnung makroskopisch zu erkennen.«

Damit erscheint also der Labungsvorgang als ein sich allmählich vollziehender Aggregationsvorgang kolloider suspendierter Teilchen hinreichend charakterisiert, dessen einzelne kontinuierlich ineinander übergehende Phasen ja natürlich unmöglich durch chemische Schematisierungen scharf voneinander abgegrenzt werden können. Ich vermag hier, ebenso wie den Vorgängen der Blutgerinnung gegenüber, das Gefühl nicht zu unterdrücken, daß man mit dem geleisteten ungeheueren Aufwand an Mühe und Scharfsinn den Einzelheiten eines Auslockungsvorganges, welcher den Ausdruck einer Gleichgewichtsstörung bildet, zuviel Ehre angetan hat. Ein Architekt, der sich über den Einsturz eines Gebäudes orientiert, wird sich zwar sicherlich dafür interessieren, wodurch dieser Einsturz verursacht war. Er wird aber schwerlich viel Mühe daran verschwenden, genau festzustellen, ob sich im Momente des Einsturzes ein Giebel oder ein Erker etwas früher oder später etwa nach rechts oder nach links geneigt hat.

Beteiligung bakterieller Prozesse beim Labungsvorgange.

Beachtenswert sind neue Beobachtungen von *Kreidl* und *Lenk*[1]), welche auf die Mitbeteiligung eines bisher nicht beachteten Faktors der bakteriellen Infektion bei den Vorgängen der Labgerinnung hinweisen. Es hat sich ergeben, daß sterile Milch in sterilen Gefäßen mit sterilem Lab versetzt, nicht gerinnt; schon die Berührung der Milch mit dem nicht sterilen Finger oder das Hinzufügen einiger Tropfen gewöhnlicher Milch zu steriler Milch bringt letztere zur Verkäsung.

Man hat sich begreiflicherweise vielfach bemüht, über den physiologischen Endzweck des Labungsvorganges ins Klare zu kommen. Daß eine etwaige Umwandlung der in den Magen aufgenommenen Milch in ein festes Gerinnsel, dessen Stücke nur allmählich in den Darm gelangen können, diesen letzteren vor einer Überflutung mit flüssiger Eiweißnahrung schützt, daher bei manchen Tieren für die Säuglingsernährung bedeutsam ist, liegt

1) A. Kreidl und E. Lenk, Biochem. Zeitschr. **36**, 357 (1911).

auf der Hand. Es fragt sich aber sehr, ob nicht die wichtigste Bedeutung der Labfermente, welche sich in weiter Verbreitung in den Verdauungsorganen der Wirbeltiere, vieler Wirbellosen sowie auch in den Säften zahlreicher Pflanzen vorfinden[1]), vielleicht in ganz anderer Richtung zu suchen ist.

Plasteine. Beobachtungen *A. Danilewskis* und seiner zahlreichen Schüler[2]), denenzufolge das Labferment (ebenso wie auch Extrakte aus dem Darm und Pankreas) in Lösungen peptischer Verdauungsprodukte Niederschlagsbildungen hervorrufen, haben dazu geführt, diese letzteren als Ausdruck einer synthetischen Fermentwirkung anzusehen, welche auf eine Regeneration des gespaltenen Proteins abzielen sollte. Doch hat die schöne Hoffnung, daß wir in den Plasteinen die Zwischenprodukte einer fermentativen Eiweißsynthese vor Augen haben, leider nur allzubald das Schicksal der meisten schönen Hoffnungen auf dieser Welt geteilt.

Frage der Identität von Pepsin und Labferment. Aus derartigen Beobachtungen heraus hat sich nun aber der (insbesondere von *Pawlow* und seiner Schule verfochtene) Gedanke entwickelt, das Pepsin und Lab seien im Grunde genommen identisch; die Labwirkung sei nichts anderes als die umgekehrte synthetische Äußerung jenes Fermentes, welches normalerweise sich im Sinne einer peptischen Eiweißspaltung betätigt. Diese Annahme, welche unserem Bedürfnisse nach Vereinfachung der Auffassung komplizierter Naturerscheinungen entgegenkommt, hat sicherlich etwas sehr ansprechendes. So ist wohl das große Interesse zu erklären, das ihr entgegengebracht worden ist. Eine überraschend große Zahl von umfassenden Untersuchungen hat sich im Laufe der letzten Jahre mit der Frage der Identität von Pepsin und Lab beschäftigt. Die zahlreichen Anhänger *Pawlows*[3]) weisen immer wieder auf die weitgehende

1) W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. **2**[I], 1289 (1911).

2) Kurajeff, Lawrow, Lukomnik, Nürnberg, Okunew, Salaskin, Sawjalow, Schapirow u. A. Vgl. auch R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 305 (1903). H. Bayer (Labor. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **4**, 554 (1903).

3) Vgl. J. W. A. Gewin (Physiol. Inst. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 32 (1907). W. Sawitsch, ibid. **55**, 84 (1908). W. van Dam, ibid. **64**, 316 (1910). Th. J. Migay und W. Sawitsch, ibid. **63**, 405 (1909). W. Sawitsch, ibid. **68**, 13 (1910).

Parallelität zwischen Pepsin- und Labwirkung hin; auch ist ihnen eine Trennung der beiden Fermente weder durch Diffusion[1]), noch durch Filtration[2]) noch durch elektrische Überführung[3]) gelungen. Umgekehrt waren *Hammarsten* und sehr viele andere Autoren[4]) zweifellos imstande, durch Prozeduren verschiedener Art Pepsinlösungen darzustellen, welche nicht mehr laben und andererseits Lablösungen, welche keine peptische Wirkung mehr entfalten. Ein amerikanischer Autor[5]) hat gezeigt, daß wenn ein elektrischer Strom unter gewissen Versuchsbedingungen durch eine lab- und pepsinhaltige Flüssigkeit geschickt wird, das Pepsin einer völligen Zerstörung anheimfällt, während das Lab unverändert bleibt. Auch konnte der in Argentinien tätige Physiologe *Ducceschi*[6]) den Nachweis erbringen, daß bei einem Beuteltiere (Didelphys) sich Pepsin, aber kein Chymosin im Magen findet. Diesen positiven Befunden einer Trennung von Pepsin- und Labwirkung gegenüber kann, meines Erachtens, der Umstand, daß eine solche Trennung in sehr vielen Fällen nicht gelingt, nicht beweisend sein. Positive Befunde besagen hier, sollte ich meinen, eben mehr, als negative. Eine Identität von Pepsin und Chymosin scheint mir also vorderhand ganz und gar nicht bewiesen zu sein. Und was die oft geäußerte Meinung betrifft, die beiden Fermente seien zwar nicht identisch, aber ver-

---

1) R. O. Herzog (Karlsruhe), Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 306 (1909).

2) C. Funk und A. Niemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 263 (1910).

3) C. A. Pekelharing und W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**, 282 (1911).

4) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 18 (1908); **68**, 119 (1910); **74**, 142 (1911). S. Schmidt-Nielsen (Labor. Hammarsten), ibid. **68**, 92 (1906). A. Rakoczy, ibid. **68**, 421 (1910). J. F. B. van Hasselt, ibid. **70**, 171 (1910). A. E. Porter, Journ. of Physiol. **42**, 389 (1911). L. Blum und W. Böhme, Hofmeisters Beitr. **9**, 74 (1906). A. E. Taylor, Journ. of biol. Chem. **5**, 399 (1909). A. Rakoczy (Kiew), Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 421 (1910).

5) W. E. Burge (John Hopkins Univ.), Amer. Journ. of Physiol. **29**, 330 (1912).

6) V. Ducceschi (Cordoba), Arch. di Fisiol. **5**, 413 (1908).

schiedene »Seiten« desselben Fermentes, etwa verschiedene Seitenketten eines »Fermentriesenmoleküles«, weiß ich damit leider ganz und gar nichts anzufangen, da es mir nicht bekannt ist, wie man es denn eigentlich anstellt, um verschiedene Fermente von »verschiedenen Seitenketten desselben Fermentes« genau zu unterscheiden. Ich bin, um ein Schlagwort aus dem Munde eines berühmten Juristen zu gebrauchen, in dieser Sache wirklich nicht Fachmann genug, um unklar zu sehen.

XXVII. Vorlesung.

Das eiweißverdauende Pankreasferment.

Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm.

Ich möchte, nachdem wir in der letzten Vorlesung über die Vorgänge der Eiweißverdauung im Magen ins Klare zu kommen bemüht waren, die Frage berühren, in welcher Weise der Übergang der Nahrung aus dem Magen in den Darm sich vollzieht.

Man hat diese Frage durch Untersuchungen mannigfachster Art zu beantworten versucht: durch Anlage von Magen- und Duodenalfisteln, durch Röntgenuntersuchung des Magens nach Zugabe von Wismutnitrat zur Nahrung, durch Sondenuntersuchung des Mageninhaltes; *Hofmeister* und *Schütz* beobachteten die Bewegungen eines in einer feuchten Kammer gehaltenen überlebenden Magens; *P. v. Grützner* untersuchte Gefrierschnitte durch die Mägen von Tieren, die in verschiedenen Stadien der Verdauung getötet worden waren; *Scheunert* verfolgte das Vorrücken und die Schichtung des Mageninhaltes durch Verabreichung von gefärbtem Futter usw. Ohne auf Einzelheiten hier eingehen zu können, möchte ich doch Ihre Aufmerksamkeit zum mindesten auf die wichtige Tatsache der chemischen Regulierung des reflektorischen Pylorusverschlusses vom Darme aus hinlenken, über die man insbesondere dank den neueren Arbeiten von *Pawlow*, *Moritz*, *Cannon*, *London*, *Cohnheim*, *Tobler* u. a. ins Klare gekommen ist[1]).

---

1) **Literatur über den Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 560—568 (1907). Physiol. d. Verd. u. Ernähr. S. 13—26 (1908). E. S. London, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 68—73 (1909). O. Cohnheim und F. Marchand, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 41 (1909). F. Best und O. Cohnheim, ibid. **69**, 113 (1910). Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie 1910. W. B. Cannon (Harvard Med. School), Amer. Journ. of Physiol. **20**, 283 (1900);

Man hat durch die regelmäßig ablaufenden Bewegungen des Antrum pylori eines Hundes mit Duodenalfistel aufgenommenes Wasser in demselben Tempo herausbefördert gesehen, in dem es aufgenommen worden war und man hat dies ganz treffend mit *Münchhausen*s bekanntem Pferde verglichen, aus dessen fehlender hinterer Körperhälfte das getrunkene Wasser gleich wieder hinauslief. Kommt nun aber statt des Wassers saurer Magensaft mit der Schleimhaut des Duodenums in Berührung, so erfolgt sogleich ein reflektorischer Verschluß des Pylorus. Dadurch wird der Darm vor einer weiteren Überflutung mit saurem Mageninhalte geschützt. Gleichzeitig aber löst die saure Reaktion im Duodenum die Absonderung alkalischer Verdauungssäfte (von Galle, Pankreas- und Darmsaft) aus, welche eine Neutralisation der Säure bewirken. Alsbald öffnet sich dann wieder der Pylorus, ein neuer Schuß von Säure wird in das Duodenum getrieben und das Spiel beginnt automatisch von neuem. Nach *Cannon*s Auffassung wird die reflektorische Erschlaffung des Sphinkters durch Berührung der Pars pylorica mit saurem Chymus unmittelbar ausgelöst. Der Sphinkterverschluß kann außer durch Säure auch durch Einfuhr von Fett vom Darme aus reguliert werden, und zwar ist es nach neueren Untersuchungen *O. Cohnheim*s und seiner Mitarbeiter gleichgültig, an welcher Stelle man das Öl oder die Salzsäure in den Dünndarm einbringt. Da Kokainisierung des Darmes die Hemmung aufhebt, kann über die reflektorische Natur des Vorganges kein Zweifel bestehen. Neben dem Salzsäure- und Fettgehalte des Chymus sind sicherlich noch viele andere Faktoren, vor allem aber auch die Konsistenz der Nahrung für die Entleerung des Magens maßgebend.

Übertritt von Darminhalt in den Magen.

Ein physiologisch interessanter Gegenstand, auf den man erst im Laufe der letzten Jahre aufmerksam geworden ist, ist der von *Pawlow* und *Boldyreff* beobachtete Übertritt von Darminhalt in den Magen. Insbesondere nach Einfuhr fettreicher Nahrung, unter Umständen jedoch auch im Hungerzustande, sowie

---

vgl. auch: F. Meyer (Kissingen), Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 466 (1911). M. Kirschner und E. Mangold (Greifswald), Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chir. **23**, 446 (1911). R. Kaufmann und R. Kienböck, Med. Klinik **1911**, 1150.

bei einem übermäßig hohem Säuregehalte des Magens kann es geschehen, daß eine Mischung von Darmsaft, Pankreassekret und Galle sich in den Magen zurückstaut, derart, daß die Salzsäure neutralisiert und die Pepsinverdauung gehemmt wird. *Abderhalden* und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Spaltung eines Dipeptides, des Glycyl-l-tyrosins, welche der normale Magensaft nicht zu bewerkstelligen vermag, unter solchen Umständen im Magensafte (nach Abstumpfung seiner Azidität durch Natriumbikarbonat) auf polarimetrischem Wege wahrgenommen werden kann. Man hat den Versuch gemacht, ein Verfahren der Gewinnung von Pankreassaft beim Menschen zu diagnostischen Zwecken auf diesem Prinzipe zu basieren. Es werden zu diesem Zwecke als »Ölprobefrühstück« etwa 200 cm^3 Olivenöl, das freie Ölsäure gelöst enthält, mit der Magensonde eingegossen, nachdem man die Säure des Magensaftes durch etwas Alkali abgestumpft hat. Der nach einer halben Stunde ausgeheberte Mageninhalt, dessen Abtrennung von der Ölschichte leicht gelingt, erscheint dann oft von Galle grünlich gefärbt und kann zum Nachweise des Trypsins dienen. Ob diese Methode, auf die große Hoffnungen gesetzt worden sind, von wirklichem diagnostischem Werte ist, mag vorderhand dahingestellt bleiben[1]).

Wir wissen, daß dem in den Darm gelangten Chymus das Sekret der Pankreasdrüse beigemengt wird. Der Sekretionsmodus dieses Organes soll uns nun zunächst beschäftigen.

Pankreasfisteln.

Trotzdem bereits *Claude Bernard* Kanülen in den Ausführungsgang des Pankreas eingeführt und sich bemüht hatte, den Sekretionsmodus dieser wichtigen Drüse zu studieren, wollte diese Frage lange Zeit nicht recht vom Flecke rücken und zwar aus dem einfachen Grunde, weil man sich durch die Schwere des operativen Eingriffes allzuweit von den normalen physiologischen Verhältnissen entfernt hatte; häufig geschieht es, daß eine solche »tem-

1) **Literatur über den Übertritt von Pankreas- und Darmsaft in den Magen:** Umfangreiche Monographie von W. Boldyreff, Ergebn. d. Physiol. **11**, 127—213 (1911); vgl. auch W. Boldyreff, Pflügers Arch. **121**, 13 (1908); **140**, 436 (1911). E. Abderhalden und F. Medigreceanu, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 317 (1908). E. Abderhalden und Schittenhelm, ibid. **59**, 230 (1909). J. Lewinski (Klinik Minkowski, Greifswald), Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 1582.

poräre« Fistel, auch wenn sich das Tier auf der Höhe der Verdauung befindet, nur sehr spärliches oder auch gar kein Sekret liefert. Auch hier war es wiederum der ausgezeichnete russische Physiologe *Pawlow*[1]), welcher die vorliegenden technischen Schwierigkeiten zuerst zu überwinden wußte. Er ging derart vor, daß er ein Stückchen Duodenalwand mit dem sich in ihrem Bereiche öffnenden Ausführungsgange an die Hautoberfläche brachte und mit den Rändern der Hautwunde vernähte. Es wurde so eine permanente Fistel erhalten und die dauernde Beobachtung der Drüsenarbeit ermöglicht. Doch waren damit auch noch keine ganz erwünschten Bedingungen gegeben, da der aus der Fistel ausfließende Saft sogleich durch die Enterokinase (s. u.) der umgebenden Schleimhaut aktiviert wurde. Erst, als die eingeheilte Schleimhaut sorgfältig ausgeschnitten und das Lumen des Ausführungsganges durch Nähte an die Ränder der kleinen Hautwunde befestigt worden war, erhielt man durchaus normalen Pankreassaft unter annähernd physiologischen Bedingungen.

Versuchen wir es nunmehr, uns klar zu machen, durch welche Momente die Sekretion des Pankreas normalerweise ausgelöst wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß als der wichtigste hier in Betracht kommende Faktor der Übertritt des sauren Mageninhaltes in das Duodenum anzusehen ist. Die Salzsäure ist sicherlich der stärkste Erreger der Pankreassekretion; die Wirkung fetthaltiger Nahrung erscheint etwas zweifelhaft[2]); dagegen kommt anscheinend auch ein psychisches Moment in Betracht. Es fragt sich nur, welcher Art der Mechanismus ist, vermöge dessen die Sekretionsarbeit der Drüse in Gang gebracht wird: es könnte sich hier sowohl um einen nervösen, als um einen chemischen Mechanismus handeln.

Sekretin.

Bayliss und *Starling* vermochten zu zeigen, daß die Einführung von Säure in eine Darmschlinge die Tätigkeit der Pankreaszellen auch nach Durchschneidung beider Vagi und Nervi splanchnici und nach Exstirpation des Plexus solaris auslöst; nach Zer-

1) **Literatur über das Anlegen von Pankreasfisteln:** J. Pawlow, Ergebn. d. Physiol. **1**, 266—272 (1902); Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 728—742 (1907).

2) O. Cohnheim und Ph. Klee, Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 464 (1912). (Seifen scheinen wirksamer zu sein als neutrale Fette.)

störung aller nervösen Verbindungen zwischen der Darmschlinge und dem übrigen Körper erfolgte die Absonderung des Pankreassaftes in ebenso profuser Weise, als wenn alle nervösen Verbindungen unversehrt waren; daher meinen die genannten Forscher, »war es klar, daß die Botschaft von der isolierten Schlinge nach dem Pankreas durch das Blut gebracht wird und daß der Bote irgend eine neue chemische Substanz sein muß, welche in der Schleimhaut des Darmes unter dem Einflusse von Säure erzeugt wird. Dieser Schluß wurde bestätigt: Wenn man die Schleimhaut des oberen Teiles des Dünndarmes abschabt und sie mit 0,4% HCl vermischt, dann die Mischung filtriert, so wurde gefunden, daß die Injektion dieses Filtrates direkt in den Blutstrom einen Erguß von Pankreassaft hervorrief. Dieser neuen, unter dem Einflusse von Säure in den Darmzellen erzeugten Substanz gaben wir den Namen Sekretin«[1]).

Die Beobachtungen der beiden Forscher sind von sehr vielen Seiten her durchaus bestätigt worden; auch ist die Beweiskette durch den von *Wertheimer* erbrachten Nachweis von Sekretin in dem Blute einer Darmschlinge, in die Säure eingeführt worden war, gewissermaßen geschlossen worden. Die wohldurchdachten und in mustergültiger Weise durchgeführten Arbeiten von *Bayliss* und *Starling* können geradezu als klassisch gelten. Es hat auch sicherlich etwas für sich, wenn *Swale Vincent*[2]) bei kritischer Erörterung der ganzen Frage der inneren Sekretion meint, die Sekretinwirkung sei (von der glykogenbildenden Funktion der Leber abgesehen) das bestbeglaubigte Beispiel einer »inneren Sekretion« und als solche besser begründet, als die innere Sekretion der Schilddrüse und Nebenniere. Trotzdem liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Pankreassekretion so verwickelt, daß mir die Frage der physiologischen Rolle und Bedeutung des Sekretins noch lange nicht abgeschlossen scheint.

Vor allem ist zu beachten, daß, wie durch *Wertheimer* und

---

1) **Literatur über Sekretin:** W. M. Bayliss und E. H. Starling, Ergebn. d. Physiol. **5**, 670—676 (1906). E. H. Starling, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion, London 1906. J. Pawlow, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 734—742 (1907). S. Rosenberg, **3**[I], 141—146 (1910). C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 193—194 (1910).

2) Swale Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 496—500 (1910).

Fleig gezeigt worden ist, die Auslösung der Pankreassekretion durch die in eine Darmschlinge eingeführte Säure auch dann noch bewerkstelligt wird, wenn das die Schlinge durchströmende Blut vollkommen aus dem Blutkreislaufe ausgeschlossen ist und gar nicht zum Pankreas gelangt. Viele Autoren, insbesondere auch diejenigen der *Pawlow*schen Schule, sind geneigt, anzunehmen, daß die Pankreassekretion durch einen doppelten Mechanismus, einen nervösen und einen humoralen geregelt wird[1]).

Was die Natur des Sekretins betrifft, erscheint dasselbe als eine thermostabile, in Alkohol lösliche, nicht für irgend eine Tierart spezifische, vielmehr bei allen Vertebraten anscheinend identische Substanz. Die Meinung, dasselbe entstehe erst bei Berührung der Darmschleimhaut mit Säure aus einem »Prosekretin« ist unwahrscheinlich geworden, da gezeigt werden konnte[2]), daß auch durch einfache Behandlung der Schleimhaut mit Salzlösungen, Seife, Alkohol, Pepton, Chloralhydrat sowie auch einfach mit heißem Wasser nach Art des Sekretins wirksame Lösungen erhalten werden können; der Vorzug der Anwendung von Mineralsäuren beruht anscheinend einfach darauf, daß eine Störung oder Maskierung der Sekretinwirkung durch andere in den Darmextrakten enthaltene Agentien verhindert wird. Die Annahme von *Fleig*, daß man, je nach Art der Gewinnung, besondere Arten von Sekretinen (»Sapokrinin«, »Äthylokrinin« usw.) unterscheiden müsse, erscheint unberechtigt[3]).

Beziehung des Sekretins zu dem Cholin u. den Vasodilatinen.

Aus einer Untersuchung, die mein Freund *Carl Schwarz*[4]) gemeinsam mit mir ausgeführt hat, geht nun hervor, daß in dem nach dem Verfahren von *Bayliss* und *Starling* bereiteten Sekretin

1) Vgl. A. Bylina (Inst. f. exp. Med. St. Petersburg), Pflügers Arch. **142**, 531 (1911).

2) Delezennes und Pozerski, Fleig, Camus, Falloise, Gley u. a.

3) Während C. Delezennes und E. Pozerski [Journ. de Physiol. **14**, 521, 540 (1912)] auch in ihren neuesten Veröffentlichungen betonen, daß ein »Prosekretin« nicht existiert, hält W. Stepp (Univ. College London, Journ. of Physiol. **43**, 441 (1912) daran fest, daß sich das Sekretin in der Darmschleimhaut fast immer als Prosekretin findet, während das freie Sekretin nur gelegentlich in geringen Quantitäten vorkommen soll. Vgl. auch: S. Lalou, Journ. de Physiol. **14**, 241, 465, 530 (1912). E. Gley, ibid. 507.

4) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. **124**, 427 (1908); vgl. dort die Literatur.

Cholin enthalten ist. Ein Teil der Wirkung derartiger Extrakte ist sicherlich auf Rechnung dieser Base zu setzen, deren physiologische Rolle und Bedeutung ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe (Bd. I, S. 185—190). Man ist aber nicht etwa berechtigt, das Sekretin mit dem Cholin zu indentifizieren, da die Wirkung beider keineswegs paralell geht und da der sekretorische Effekt des letzteren (nicht aber des Sekretins) durch Atropin vollständig aufgehoben wird. Das »Sekretin« ist aber offenbar keine einheitliche Substanz, vielmehr ein Gemenge mehrerer die Drüsensekretion auslösender Agentien, von denen eines zweifellos das Cholin ist. Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß das Cholin eine äußerst labile Substanz ist, deren physiologische Wirksamkeit schon durch einfache Eingriffe (— man denke z. B. an den Übergang in Neurin, Muscarin und Acetylcholin —) ganz außerordentlich abgeändert und gesteigert werden kann (vgl. Bd. I, S. 189), so wird man sich von dem naheliegenden Gedanken, daß das Sekretin vielleicht nichts anderes sei, als ein Gemenge von Cholin und von Umwandlungsprodukten desselben, schwerlich ganz frei machen können. Doch ist dies vorderhand nichts weiter als eine unbewiesene Vermutung, welche allerdings immerhin den Vorteil hätte, die Sekretine mit den (dem Cholin vielleicht nahestehenden) »Vasodilatinen« unter gemeinsamen Gesichtspunkten zusammenfassen zu können.

Wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, gehört das Cholin zu den allgemein verbreiteten Organbestandteilen; auch unterliegt es nach den Untersuchungen *Popielskis*[1]) und seiner Schüler keinem Zweifel, daß man aus den verschiedensten Geweben »Vasodilatine« extrahieren kann, also wirksame Substanzen, welche bei intravenöser Injektion unter geeigneten Verhältnissen Blutdrucksenkung, Sekretion des Speichels, des Magen-, Darm- und Pankreassaftes, vermehrte Darmperistaltik, Krämpfe, Ungerinnkarkeit des Blutes und vermehrte Absonderung der Lymphe zu bewirken vermögen. *Popielski* ist der Meinung, daß eine durch die Blutdrucksenkung bewirkte

1) L. Popielski (Lemberg), Zentralbl. f. Physiol. **16**, 505 (1902); **19**, 801 (1906); Pflügers Arch. **120**, 451 (1907); **121**, 239 (1908); **126**, 483 (1909); **128**, 191, 223 (1909).

Anämisierung und konsekutive Reizung nervöser Zentren im Mittelpunkte der Erscheinungskomplexe steht; er bestreitet die physiologische Bedeutung des Sekretins für die normale Auslösung der Pankreassekretion und will für diese nur den nervösen, nicht aber einen humoralen Mechanismus gelten lassen. Dem gegenüber muß betont werden, daß nach den Untersuchungen von *Bayliss* und *Starling* die blutdruckerniedrigende Substanz in Darmextrakten mit dem Sekretin nicht identisch ist und daß Sekretinlösungen unter Umständen anscheinend frei von der Ersteren bereitet werden konnten. Wie Sie sehen, ist man von einem klaren Einblick in diese Dinge noch ziemlich weit entfernt.

Man begreift die hier vorliegenden Schwierigkeiten leichter, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der nervöse Mechanismus der Pankreassekretion kompliziert und vorderhand wenig aufgeklärt ist. Wir wissen, daß das Pankreas seine nervösen Impulse sowohl vom Vagus als auch vom Splanchnicus her empfängt; beide Nerven entsenden Fasern zu den Blutgefäßen der Drüse und von beiden aus kann durch Reizung je nach Umständen sowohl eine Vermehrung als eine Hemmung der Pankreassekretion erzielt werden. *C. Schwarz*[1]) vermochte z. B. zu zeigen, daß das Cholin je nach der injizierten Menge die Pankreassekretion im entgegengesetzten Sinne beeinflussen kann: im Sinne einer Hemmung durch Erregung des Vaguszentrums oder aber im Sinne einer Förderung durch Erregung peripherer autonomer Sekretionsnerven. Sie werden also auch ohne weiteres verstehen, daß es schwierig, wenn nicht unmöglich ist, sich über die Identität oder Verschiedenheit irgend welcher wirksamer Bestandteile von Organextrakten durch den einfachen Vergleich ihrer Beeinflussung der Pankreassekretion und anderer physiologischer Faktoren ein Urteil zu verschaffen. So lange man es hier nicht mit chemisch definierten Dingen zu tun hat, wird man, fürchte ich, aus den Widersprüchen nicht herauskommen.

Ich möchte noch erwähnen, daß Säureeinführung die Pankreassekretion nicht nur vom Duodenum, sondern (wie *Popielski*[2])

1) C. Schwarz (Wien), Zentralbl. f. Physiol. **23**, 337 (1909).
2) L. Popielski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 186 (1911).

sowie *London* und *C. Schwarz*[1]) gefunden haben) auch von einem großen Teil des Dünndarmes aus reflektorisch auszulösen vermag. Die letzteren konnten feststellen, daß außer dem Duodenum das ganze Jejunum und obere Ileum, nicht aber das mittlere Ileum bei Hunden dieses Vermögen aufweist, sonach etwa $^2/_3$ der Gesamtlänge des Darmes.

Außer durch Sekretin und Cholin kann die Pankreassekretion auch durch Einbringung von Pilocarpin in die Blutbahn ausgelöst werden; ebenso auch durch Albumosen[2]) u. dgl.

Enterokinase.

Gehen wir nunmehr zu einer Betrachtung des Pankreassekretes als solchen über. Wir verdanken *Pawlow* die wichtige Entdeckung, daß das Trypsin nicht in fertigem Zustande sezerniert wird. Der Pankreassaft, welcher dem Drüsenausführungsgange entströmt, enthält vielmehr ein Trypsinzymogen, welches erst durch die Berührung mit einem von der Dünndarmschleimhaut gelieferten Agens, der Enterokinase, aktiviert und in wirksames Trypsin übergeführt wird. Dieses rätselhafte Agens, das zweifellos auch für die Aktivierung des menschlichen Pankreassekretes von Bedeutung ist[3]), ist im Laufe der letzten Jahre sehr eingehend studiert worden. Es haben sich dabei vor allem eine Reihe namhafter französischer Autoren[4]) und zahlreiche andere Forscher[5]) bemüht, das Wesen der Enterokinase zu ergründen; doch gehen die Ansichten darüber noch weit auseinander[6]). Die Meinung, daß die Enterokinase ein Ferment sei, wird vielfach bestritten. Manche Autoren bringen das Adsorptionsvermögen der Enterokinase (die z. B. von Fibrinflocken leicht gebunden wird)

---

1) E. S. London und C. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 346 (1910).

2) E. Gley, Journ. de Physiol. **14**, 507 (1912).

3) Nach Beobachtungen von A. Ellinger, M. Kohn, K. Glässner und J. Wohlgemuth.

4) Dastre, Camus, Delezennes, Frouin, Gley und ihre Mitarbeiter.

5) Bayliss und Starling, O. Cohnheim, Ciaccio, C. Foà, Hamburger und Hekma, Vernon, E. Zunz.

6) **Literatur über Enterokinase:** Th. Brugsch, Handb. d. Biochem. **3**[I], 115—116 (1910). S. Rosenberger, Ibid. **3**[I], 127—136 (1910). C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 208—215 (1910). W. Biedermann, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. **2**[I], 1409—1415 (1911).

mit der Wirkung derselben in Zusammenhang und meinen, ebenso wie bei der Hämolyse das »Komplement« durch Vermittelung des Amboceptors an ein rotes Blutkörperchen verankert wird, müßte das Trypsinogen als Komplement erst durch Vermittelung der (als Ambozeptor fungierenden) Enterokinase an das Eiweißmolekül verankert werden. Die Enterokinase ist zwar thermolabil; doch spricht *O. Cohnheims* Beobachtung, daß sie in 90% Alkohol löslich ist, sicherlich nicht für ihre Fermentnatur.

Hinsichtlich des Ursprunges der Enterokinase ist man von der Meinung, sie stamme aus den Leukozyten, zunächst abgekommen; offenbar entsteht sie in erster Linie aus den Zellen der Darmschleimhaut; doch scheint auch in den Leukozyten unter Umständen ein derartiges Agens nachweisbar zu sein.

Aktivierung des Trypsinogens durch Kalksalze u. dgl.

Wir kennen außer der Enterokinase noch eine ganze Reihe anderer Agentien, welche befähigt sind, das Trypsinogen zu aktivieren. Vor allem die Kalksalze, deren merkwürdiges Verhalten dem Trypsinogen gegenüber insbesondere von *Delezenne* eingehend studiert worden ist. Die Aktivierung unwirksamen dialysierten Pankreassaftes kann, nachdem dieser, mit einem Kalziumsalz versetzt, einige Stunden im Brutofen gehalten worden war, ganz plötzlich in explosiver Weise erfolgen; bedient man sich jedoch paraffinierter Gefäße, so kann die Aktivierung durch Kalksalze viele Tage lang hintangehalten werden[1]).

Eine Aktivierung des Trypsinogens kann auch unter geeigneten Umständen durch Kolloide verschiedenster Art erfolgen (z. B. durch Toluidinblau). Es ist daher nicht zu verwundern, daß man auch verschiedene Organpreßsäfte, Milch u. dgl. wirksam gefunden hat. Auch Bakterien können Trypsinogen in Trypsin verwandeln; ich habe Ihnen schon früher erzählt, daß dieselben bei der Genese der einst so berühmten »Ladungstheorie« (derzufolge das Pankreas von der Milz aus mit verdauendem Fermente »geladen« werden sollte) sehr wesentlich beteiligt waren (vgl. Bd. I, S. 501).

Auch das Trypsin als solches scheint zu den Aktivatoren des

1) Vgl. auch J. Wohlgemuth, Beobachtungen am Pankreassaft des Menschen (Exp. biol. Abt. d. pathol. Inst. Berlin); Biochem. Zeitschr. **39**, 302 (1912).

Trypsinogens zu gehören, derart, daß sobald irgendwie eine kleine Menge der ersteren in einer inaktiven Fermentlösung entstanden ist, die Aktivierung selbsttätig weiterläuft.

Einheitlichkeit des Trypsins.

Man hat sich die Frage vorgelegt, ob das verdauende Pankreasferment chemisch einheitlicher Natur sei. *L. Pollak* hat im Pankreassafte neben dem Trypsin eine leimverdauende »Glutinase«, *Vernon* ein peptonspaltendes Ferment (»Pankreaserepsin«) angenommen. Weitere Untersuchungen scheinen eher zugunsten der Einheitlichkeit des eiweißverdauenden Pankreasfermentes zu sprechen. So erklärt sich z. B. die Beobachtung, daß mit Salzsäure angesäuertes und dann wieder neutralisiertes Trypsin nur mehr Gelatine, nicht aber andere Eiweißkörper verdaute, in ungezwungener Weise durch den Umstand, daß das Trypsin bei stärkerem Alkaleszenzgrade alle Eiweißkörper, bei zunehmendem Säuregehalte aber nur mehr Gelatine verdaut; fügt man mehr Alkali hinzu, so kehrt auch das normale Verdauungsvermögen zurück[1]). In einer neuen Untersuchung sind *K. Glässner* und *A. Stauber* wiederum dafür eingetreten, daß das Pankreassekret neben der Trypsin- auch eine Erepsinkomponente enthalte[2]).

Zweifellos wird die Wirksamkeit des Trypsins in hohem Grade durch die gleichzeitig in der Lösung vorhandenen Ionen beeinflußt. Sehr interessant ist z. B. die Beobachtung, daß eine dialysierte Trypsinlösung ihre Wirksamkeit einbüßt, um sie wieder zu erlangen, sobald man die normalerweise im Pankreassafte enthaltenen Salze wieder hinzugefügt hat[3]). Auf die sehr umfangreiche Literatur, betreffend der Einwirkung wechselnder Alkaleszenz-

1) H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **30**, 330 (1903). K. Mays (Labor. v. A. Kossel), Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 502 (1903); **49**, 124, 188 (1906). W. M. Bayliss und E. H. Starling, Journ. of Physiol. **30**, 61 (1903). L. Pollack, Hofmeisters Beitr. **6**, 95 (1905). Arch. f. Verdauungskr. **11**, 362 (1905). M. Ehrenreich, Arch. f. Verdauungskr. **11**, 261, 364 (1905). A. Ascoli und B. Neppi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 135 (1908). G. Schaeffer und E. F. Terroine, Journ. de Physiol. **12**, 884, 906 (1910).

2) K. Glässner und A. Stauber (Labor. E. Freund), Biochem. Zeitschr. **25**, 204 (1910).

3) A. Frouin und A. Compton, Compt. rend. **153**, 1032 (1911).

grade und Temperaturen, der Neutralsalze, verschiedener Gifte, »Antifermente« und adsorbierender Medien auf die Wirkung des Trypsins vermag ich hier ebensowenig einzugehen, wie auf die Kinetik dieses Fermentes; ich muß mich vielmehr damit begnügen, in Bezug auf diese Gegenstände auf *Carl Oppenheimer*s inhaltreiches Fermentwerk zu verweisen[1]).

Übergang des Trypsins in ein Zymoid.

Von allgemeinem Interesse scheinen mir Beobachtungen von *Bayliss*, da dieselben vielleicht geeignet sein könnten, uns dem Geheimnisse der Fermentwirkungen um einen Schritt näher zu bringen. *Bayliss* fand auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen, daß durch Stehen unwirksam gewordenes Trypsin seine Fähigkeit, sich an Eiweiß zu binden, nicht eingebüßt hat. Er vergleicht daher das Unwirksamwerden des Trypsins mit dem Übergange eines Toxines in ein Toxoid im Sinne *Ehrlich*s; das Trypsin soll beim Übergange in ein »Zymoid« zwar seine ergophore Gruppe einbüßen, seine haptophore Gruppe, durch die es befähigt ist, sich an Eiweißmoleküle zu verankern, jedoch behalten. Es fehlt auch in Bezug auf andere Fermente nicht an Versuchen, die Gedankengänge, die sich in der Immunitätslehre trotz aller Anfechtungen als fördernd erwiesen haben, auf die Enzymprobleme zu übertragen. Man mag ja über diese Dinge in letzter Linie denken, wie man will: — der heuristische Wert dieser und ähnlicher Schematisierungen kann nicht bestritten werden. Damit erscheint aber ihre Berechtigung solange gegeben, als man nicht imstande ist, sie durch Besseres zu ersetzen[2]).

Wirkung des Trypsins auf Polypeptide.

Als einen wesentlichen Fortschritt möchte ich die systematischen Versuche von *Emil Fischer*, *Abderhalden* und *Bergell* begrüßen, die Wirkungsgrenzen des Trypsins nicht undefinierbaren Eiweißkörpern gegenüber, vielmehr in bezug auf chemisch reine Polypeptide festzustellen; es ist so gewissermaßen von zwei Unbekannten einer Gleichung doch immerhin die eine eliminiert worden, so daß zum Mindesten die theoretische Möglichkeit einer Lösung gegeben erscheint. Von welchen Struktureigentümlich-

1) C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 185—202 (1909); vgl. auch S. G. Hedin, Biochem. Journ. **1**, 474, 484 (1906); **2**, 81 (1907); L. Michaelis und H. Davidsohn, Biochem. Journ. **36**, 280 (1910).

2) W. M. Bayliss, Arch. sciences biol. St. Petersburg **11**, Suppl. 261; zit. n. O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 582 (1907).

keiten hängt es nun also ab, ob ein Polypeptid durch Pankreassaft angreifbar ist? »Es kommt einmal die Struktur der einzelnen Verbindungen in Betracht«, sagt *Abderhalden*[1]). »Ein lehrreiches Beispiel nach dieser Richtung gibt das Verhalten des Alanyl-glycins $CH_3 . CH(NH_2) . CO . NH . CH_2 . COOH$ und des isomeren Glycyl-alanins $NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$. Ersteres wird gespalten, letzteres nicht. Von Einfluß ist auch die Art der einzelnen Aminosäuren. Bei den Dipeptiden z. B. wird die Hydrolyse gefördert, wenn Alanin als Acyl fungiert . . . . . Sehr bemerkenswert ist die Resistenz der Dipeptide, welche α-Aminobuttersäure, α-Aminovaleriansäure und Leucin als Acyl enthalten. Auch die Zahl der am Aufbau der Polypeptide beteiligten Aminosäuren ist von Einfluß. Einen deutlichen Beweis hierfür liefern die Glycinketten. Glycyl-glycin, Diglycyl-glycin und Tryglycyl-glycin werden nicht gespalten, während beim Tetraglycyl-glycin die Hydrolyse einsetzt«. Von besonderem Interesse ist aber die Tatsache, daß Pankreassaft nur solche Polypeptide spaltet, an deren Aufbau die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren beteiligt sind und daß überhaupt der Organismus, wenn ihm Razemkörper zur Verfügung stehen, vielfach nur die eine der beiden optisch entgegengesetzten Komponenten zu verwerten vermag. Es gilt dies für den Säugetierorganismus ebensowohl, wie für die allerniedrigsten pflanzlichen Lebewesen (vgl. Bd. I, S. 15).

Anpassung des Pankreassekretes an die Nahrung.

Die *Pawlow*sche Schule hat eine weitgehende Anpassung des Pankreassekretes an die jeweilige Nahrung angenommen; das Pankreas sollte in sozusagen vernunftgemäßer Arbeit sich einer vorwiegenden Fleisch-, Brot- oder Milchkost durch Mehrabsonderung von proteolytischem, bzw. amylolytischem und Laktoseferment anpassen usw. Doch vermochten diese Befunde der Kritik nicht standzuhalten; man ist hier in dem Bestreben, das Zweckmäßigkeitsprinzip in allen Natureinrichtungen aufzufinden, entschieden zu weit gegangen[2]).

---

1) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl. 626—628 (1909); vgl. dort die **Literatur.**

2) **Literatur über Anpassung des Pankreassekretes an die Nahrung:** S. Rosenberg, Handb. d. Biochem. 3^I, 138—140 (1910).

Quantitative Bestimmung und Fermentgesetz des Trypsins.

Die Erkenntnis, daß zahlreiche mit dem Trypsin zusammenhängende physiologische Fragen die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung desselben voraussetzen, hat, ähnlich wie beim Pepsin und unter Anwendung ähnlicher Prinzipien, zahlreiche Versuche einer solchen gezeitigt. So hat man *Mettsche* Röhrchen mit Eiweiß oder Gelatine zur Anwendung gebracht[1]). Man hat Trypsin auf gelöstes Kasein nach *Vollhards*[2]) Prinzipe (s. o. S. 21) einwirken gelassen und nach der Aziditätszunahme der auftretenden Albumosen das Fortschreiten der Verdauung titrimetrisch geschätzt. *Groß*[3]) löste (nach *E. Fulds* Prinzipe) Kasein in Soda, versetzte Proben mit steigenden Trypsinmengen und beobachtete nach einiger Zeit, ob auf Essigsäurezusatz noch eine Trübung erfolgte. *Jacoby*[4]) beobachtete die Aufhellung einer Aufschwemmung von Rizin- oder Edestin; *V. Henri*[5]) sowie *Bayliss*[6]) verfolgte das Fortschreiten der Verdauung auf physikalisch-chemischem Wege durch Leitfähigkeitsbestimmungen und *Brailsford Robertson*[7]) durch Bestimmung des Brechungsindex einer Natriumkaseinatlösung nach Fällung des unverdauten Kaseins durch Essigsäure. Eine einfache und offenbar ausreichend genaue Methode ließ kürzlich *P. v. Grützner*[8]) nach dem Prinzipe seines Pepsinbestimmungsverfahrens ausarbeiten; dabei wird Fibrin mit Spritblau (Diphenylrosanilin) gefärbt und die bei der Verdauung desselben in 0,1% Sodalösung auftretende Färbung der Verdauungsflüssigkeit kolorimetrisch bestimmt.

Während für die Verdauung fester Eiweißkörper das *Schütz-Borissow*sche Wurzelgesetz innerhalb gewisser Grenzen anwendbar sein dürfte, besteht für gelöste Eiweißkörper anscheinend eine

1) P. Hattori, Arch. internat. de Pharm. **18**, 255 (1909).

2) W. Löhlein, Hofmeisters Beitr. **7**, 120 (1905). Faubel, ibid. **10**, 35 (1907).

3) O. Groß, Arch. f. exper. Pathol. **58**, 157 (1908).

4) M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. **10**, 299 (1908).

5) V. Henri und Larguier des Bancels, C. R. Soc. de Biol. **55**, 563, 787, 866; Jahresber. f. Tierchem. **33**, 512—514 (1903).

6) W. M. Bayliss, l. c.

7) T. Brailsford Robertson, Journ. of biol. Chem. **12**, 23 (1912).

8) A. Palladin (Physiol. Inst. Tübingen), Pflügers Arch. **134**, 337 (1910). W. Waldschmidt, ibid. **143**, 189 (1911).

einfache Proportionalität zwischen den Fermentmengen und den von ihnen gelösten Eiweißmengen. »Hiernach hätten also«, meint *Palladin*[1]), »beide Parteien recht, sowohl diejenige, welche behauptet, daß für das Trypsin das *Schütz-Borissow*sche, als auch diejenige, welche meint, daß das *Volhard*sche Gesetz (Proportionalitätsgesetz) gelte. Es kommt eben bloß auf die Methode an, welche man anwendet. Das Wesentliche hierbei aber scheint mir, daß stets ein Fermentmolekül ganz soviel leistet, wie jedes andere, also n Moleküle n mal so viel wie eines, falls sich ihrer Wirkung nicht besondere Hemmungen entgegenstellten und die Fermentmoleküle auch an ihr Opfer (wenn ich so sagen darf), das ist das Eiweiß, herankommen können, wie das alles *Grützner* zuerst für das Pepsin nachgewiesen hat.«

Toxizität des parenteral eingeführten Trypsins.

Ich möchte hier noch ein Problem von allgemeinem physiologischem Interesse berühren, nämlich die Giftigkeit, welche parenteral eingeführtes Trypsin oder Pankreasgewebe auf den Organismus ausübt. Trotz der in der vorigen Vorlesung erwähnten Widerstandsfähigkeit lebender Gewebe gegenüber verdauenden Fermenten unterliegt es keinem Zweifel, daß subkutane Trypsininjektion ausgedehnte Nekrosen bewirken. Ein im Körper eines Hundes nekrotisch zerfallendes Pankreas wirkt schnell tötlich, und zwar gleichgültig, ob es sich um die körpereigene oder um eine fremde, unter aseptischen Kautelen transplantierte Drüse handelt. Sehr interessant ist nun aber die von *Achalme* gefundene Tatsache, daß Tiere durch vorsichtige Vorbehandlung mit Trypsin gegen die Giftwirkung in weitem Maße immunisiert werden können. *G. v. Bergmann* konnte Hunde derart immun machen, daß sie die Implantation eines ganzen fremden Pankreas vertrugen, ein Eingriff, der beim nicht vorbehandelten Tiere nach längstens 20 Stunden zum Tode führt[2]).

---

1) P. Palladin, l. c. S. 364.

2) P. Achalme, Ann. de l'Inst. Pasteur **15**, 737 (1901). G. v. Bergmann, Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 400 (1906). G. Doberauer, Beitr. z. klin. Chir. **48**, 456 (1906). N. Gulecke, Arch. f. klin. Chir. **85**, 644 (1908). G. v. Bergmann und N. Gulecke, Münchener med. Wochenschr. **57**, 1673 (1910). D. Kirchheim (Köln), Verh. d. Kongr. f. innere Med. **27**, 595 (1910).

Es lag nun sicherlich nahe, daran zu denken, daß die toxische Wirkung parenteral beigebrachten Trypsins darauf beruhen könnte, daß dasselbe, ebenso wie es Eiweißkörper in vitro abzubauen vermag, etwa auch einen stürmischen hydrolytischen Zerfall der Gewebseiweißkörper im lebenden Körper hervorruft. Um dieses Problem auf experimentellem Wege zu prüfen, ist von meinem Kollegen *Carl Schwarz* gemeinsam mit mir[1]) die Wirkung intraperitonealer, unter aseptischen Kautelen ausgeführter Injektionen von Pankreasemulsionen studiert worden. Um jedoch eine akute Vergiftung unserer Versuchstiere hintanzuhalten, wurden dieselben zunächst einer Vorbehandlung mit steigenden Trypsindosen unterworfen und so befähigt, selbst größere Pankreasgaben zu vertragen. Durch mühevolle Stoffwechselversuche vermochten wir nun festzustellen, daß die intraperitoneale Injektion größerer Mengen von Trypsin oder Pankreassubstanz das Stickstoffgleichgewicht insoferne stört, als die Stickstoffausscheidung im Laufe von ein bis zwei Wochen Unregelmäßigkeiten (bestehend in einer Reihe abwechselnder Erhöhungen und Senkungen) aufweist. Die Gesamtbilanz der Stickstoffausscheidung erfährt jedoch keine Änderung, die etwa im Sinne eines erhöhten Eiweißzerfalles und eines gewaltsamen Abbaues der Gewebsproteide gedeutet werden könnte. Man ist also nicht etwa irgendwie berechtigt, die hochgradige Giftigkeit parenteral eingeführten Trypsins auf eine unmittelbare Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels zu beziehen. Nach *Fischler* reagieren mit Trypsin vorbehandelte Tiere schon auf relativ geringe Phosphor- oder Hydrazingaben mit sehr hochgradiger Leberverfettung[2]).

Die Frage des »Antitrypsins« im Serum habe ich schon bei früherer Gelegenheit berührt und ich trage kein Verlangen darnach, noch einmal auf dieses wenig erquickliche Thema zurückzukommen. In welchem Umfange normaler Weise ein Übergang des Trypsins in die Blutbahn erfolgt, ist schwer mit Sicherheit festzustellen; unter Umständen, insbesondere bei massenhafter Überflutung der Körper mit dem Fermente, ist der Nachweis des-

1) O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Zeitschr. **20**, 384 (1909).
2) Fischler und Wolf, 29. Kongr. f. innere Med. 19, IV. 1912.

selben im Harne gelungen[1]). Wenn wir bedenken, wie mangelhaft wir über die Veränderungen vieler chemisch-wohlcharakterisierter Substanzen im Tierkörper orientiert sind, werden wir uns nicht darüber wundern dürfen, daß uns die Schicksale eines so mangelhaft definierten Stoffes, wie es das Trypsin ist, unbekannt geblieben sind.

1) K. Bamberg (II. med. Klin. Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 742 (1909). E. Graf von Schönborn, Zeitschr. f. Biol. **53**, 386 (1910).

XXVIII. Vorlesung.

Die Eiweißverdauung im Darme.

Erepsin.

Nachdem wir uns in den vorangehenden Vorlesungen mit dem Pepsin und dem Trypsin eingehend befaßt haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr einem dritten, bei der Eiweißverdauung wesentlich beteiligten Fermente zu, dem Erepsin des Darmsaftes, dessen Entdeckung wir *Otto Cohnheim*s Scharfblicke verdanken.

Das Erepsin ist ein Enzym, das die Mehrzahl der nativen Eiweißkörper nicht angreift, dagegen Albumosen und Peptone bis zu kristallinischen Produkten zerlegt. »In Bezug auf die Wirkung des Erepsins auf die einzelnen Zwischenstufen zwischen Eiweiß und Aminosäuren«, meint *Cohnheim*, »ist zu sagen, daß Peptone im *Kühne*schen Sinne durch Erepsinlösungen außerordentlich schnell, in Minuten oder Stunden ihrer Biuretreaktion beraubt werden, sehr viel schneller, als ich dies jemals auch durch aktive Pankreasextrakte beobachtet habe. Auf die verschiedenen Albumosen wirkt es sehr viel langsamer; es vergehen Wochen bis zum Verschwinden der Biuretreaktion, was ja freilich ein etwas trügerisches Zeichen ist. Diese Unterschiede seien gegenüber *Kutscher*, *Seemann* und *Weinland* betont, die Erepsin nur auf Albumin wirken ließen und infolge des langsamen Verschwindens der Biuretreaktion dem Erepsin keine wesentliche Bedeutung für die Verdauung zuschreiben wollten.« Die Wirksamkeit des Erepsins beschränkt sich jedoch nicht auf die hochmolekularen Eiweißderivate. Auch Polypeptide werden (wie aus den Untersuchungen *Abderhalden*s und seiner Mitarbeiter, sowie denjenigen *H. Euler*s hervorgeht) gespalten. So kommt es denn, daß die Albumosen und Peptone, die durch die Wirkung des Pepsins und

Trypsins aus den Nahrungsproteiden entstanden sind, außerordentlich schnell dem Erepsin zum Opfer fallen und bis zu ihren letzten kristallinischen Spaltungsprodukten zerlegt werden[1]).

*O. Cohnheim*s schöne Entdeckung ist anfänglich von manchen Seiten angezweifelt, später aber so vielfach bestätigt worden[2]), daß meines Erachtens an der Richtigkeit derselben logischer Weise nicht gezweifelt werden kann. Das Erepsin ist weder mit dem Trypsin identisch, noch stammt es aus dem Pankreas. Auch wenn gar kein Pankreassekret in den Darm gelangen kann (in einer Thiryfistel[3]) oder nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge[4])) findet sich reichlich Erepsin im Darme und seinem Zusammenwirken mit dem Pepsin ist es dann zu verdanken, wenn die Eiweißspaltung im Darme nicht darniederliegt[5]).

Wenn man dagegen das Pankreas ganz ausrottet oder zur Verödung bringt, so hat dies eine so schwere Störung des ganzen Stoffwechsels zur Folge, daß man sich unter solchen Verhältnissen freilich nicht wundern darf, wenn schließlich auch die Eiweißverdauung leidet. Auch hat man dem Erepsin Unrecht getan, wenn man es mit den autolytischen Organfermenten zusammenwerfen wollte. Man findet solche von erepsinähnlicher Wirkung nach *Vernon* in den verschiedensten Geweben; (ich werde darauf in der nächsten Vorlesung zurückkommen); doch handelt es sich

---

1) **Literatur über Erepsin:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 583—585 (1907). Physiol. d. Verd. u. Ernährung, Berlin u. Wien 1908, S. 217. F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 555 (1909). Th. Brugsch, ibid. **3**^{I}, 112—115 (1910). C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl. 181—184 (1909).

2) Kutscher und Seemann, S. S. Salaskin, A. Falloise, J. H. Hamburger und E. Hekma, L. Tobler, M. Nagajama, Lambert, C. Foà, L. Weekers, E. Raubitschek, L. Langstein und Soldin, G. Amantea u. a.

3) L. Weekers, Arch. intern. de Physiol. **2**, 49, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 90 (1905).

4) Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 326 (1909). K. Glässner und A. Stauber (Labor. E. Freund), Biochem. Zeitschr. **25**, 204 (1910). E. Zunz und L. Mayer, Bull. Acad. de méd. de Belgique (4), **19**, 509; Jahresber. f. Tierchem. **35**, 491 (1905).

5) **Literatur:** O. Prym, Handb. d. Biochem. **3**^{II}, 106—107 (1909).

ja dabei durchwegs um endozelluläre Enzyme, während das Erepsin sicherlich im Darmsafte vorkommt. Wenn wir uns übrigens nur die Begriffe nach Möglichkeit klar machen, so kommt es auf Namen wirklich wenig an. Ich habe also schließlich auch nichts dagegen, wenn man dem Erepsin durchaus den Charakter (wenn nicht eines »autolytischen«) so doch eines »heterolytischen« Fermentes zuerkennen will.

Sie sehen also, daß die Natur für die Möglichkeit einer Aufspaltung der eiweißartigen Nahrungsbestandteile bis zu ihren letzten Bruchstücken ausreichend gesorgt hat. Wir können nun aber auch gleich einen Schritt weitergehen und uns die Frage vorlegen, ob diese Möglichkeit bei dem normalen Verdauungsvorgange denn wirklich in größerem Umfange verwirklicht erscheint[1]).

Umfang der Eiweißspaltung im Darme.

Ich erinnere Sie zunächst an den klassischen Versuch von *Carl Ludwig* und *Salvioli*, welche Peptonlösung aus dem Lumen einer (künstlich durchbluteten) Dünndarmschlinge verschwinden sahen, ohne daß es gelungen wäre, Pepton im durchgeleiteten Blute nachzuweisen. Dann vermochte mein Lehrer *Franz Hofmeister* im Jahre 1881 den Nachweis zu erbringen, daß Pepton in Berührung mit der Magenschleimhaut auch unabhängig vom Lebensvorgange verschwindet und *Neumeister* führte den analogen Nachweis für die Darmschleimhaut. Die Deutung dieser grundlegenden und mehrfach bestätigten Beobachtungen im Sinne eines Resorptionsvorganges hat später eine Verschiebung erfahren, insoferne man (insbesondere dank der Arbeiten von *Kutscher* und *Seemann*, *Cohnheim*, *Cathcart* und *Leathes*[2]) erkannt hat, daß, wenn Albumosen und Peptone extra corpus im Kontakte mit der Darmschleimhaut verschwinden, dies nicht auf einen Resorptions-

---

1) **Literatur über die Grenzen der Eiweißspaltung im Darm:** J. Munk, Ergebn. d. Physiol. **1**, 310—317 (1902). O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 629 (1907). H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. **7**, 800—804 (1908). O. Prym, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 102 (1909). W. Biedermann, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 2^{II}, 1448—1449 (1911).

2) F. Kutscher und J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 528 (1902); **35**, 432 (1902); **49**, 298 (1907). O. Cohnheim, ibid. **33**, 451 (1901); **36**, 13 (1902); **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1907). E. P. Cathcart und J. B. Leathes, Journ. of Physiol. **33**, 462 (1905).

vorgang, sondern auf eine Spaltung derselben zu einfacheren Eiweißderivaten zu beziehen ist.

Andererseits lassen die Untersuchungen der genannten Autoren, vor allem aber zahlreiche von *Abderhalden*, *London* und ihren Mitarbeitern[1]) ausgeführte Untersuchungen gar keinen Zweifel darüber zu, daß sich im Darminhalte stets beträchtliche Mengen von Aminosäuren finden, wenngleich eine vollkommene Aufspaltung nicht nachweisbar ist, vielmehr stets beträchtliche Mengen polypeptidartiger Bestandteile zurückbleiben[2]). Der Darminhalt verhält sich in dieser Hinsicht ganz anders als der Mageninhalt, der in der Regel entweder gar keine Aminosäuren oder doch nur Spuren davon enthält. (Dort, wo sich solche vorfinden, z. B. in den Vormägen der Wiederkäuer, muß man an eine Beteiligung der in der Nahrung selbst enthaltenen Fermente denken[3]), wie denn auch aus Arbeiten aus dem *Ellenberger*schen Institute hervorgeht, daß autolytische Fermente unter Umständen dem tierischen Darme einen Teil seiner Verdauungsarbeit abnehmen und substituierend für die Körperenzyme eintreten können[4]).

Die neueren Fortschritte der Eiweißchemie, insbesondere die Estermethode *Emil Fischer*s, die Formoltitration der Aminosäuren usw. sind auch dieser Forschungsrichtung zustatten gekommen. Die Estermethode kann zur Entscheidung der Frage des Gehaltes des Darminhaltes an freien Aminosäuren jedoch nur mit äußerster Vorsicht (Eiskühlung bei der Veresterung u. dgl.) zur Anwendung gelangen, da Aminosäuren auch bei dem Veresterungsvorgange aus Eiweißkörpern abgespalten werden können[5]).

Man wird also die Möglichkeit einer Aufspaltung der Eiweißkörper bis zu ihren letzten Bruchstücken in keiner Weise bestreiten

---

1) Baumann, Funk, Kautzsch, v. Körösy, Medigreceanu, Oppler, Reemlin. **Literatur**: O. Prym l. c.

2) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 436 (1911).

3) E. Abderhalden, W. Klingemann und Th. Pappenhusen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 411 (1911).

4) W. Grimmer (Labor. Ellenberger), Biochem. Zeitschr. **4**, 80 (1907); vgl. dort die **Literatur**.

5) B. O. Pribram (Wien), Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 472 (1911); **72**, 504 (1911).

können. Eine andere Frage aber ist es, ob die Resorption normalerweise wirklich erst nach einer so weitgehenden Spaltung vor sich geht. Wir werden uns hier vor allem drei Möglichkeiten vor Augen halten müssen: Es könnte erstens geschehen, daß immerhin ein erheblicher Teil der Eiweißspaltungsprodukte im Sinne der älteren Anschauungen bereits im Stadium der »Albumosen« und »Peptone« zur Resorption gelangt. Falls dies aber nicht der Fall ist und die Spaltung bis zu kristallinischen Produkten weitergeht, so ergeben sich wiederum zwei Möglichkeiten: entweder die letzteren werden als solche resorbiert oder aber sie erfahren, bevor sie in das Blut gelangen, eine synthetische Umwandlung zu hochmolekularen Eiweißderivaten in der Darmwand.

Übergang genuiner Eiweißkörper und hochmolekularer Eiweißspaltungsprodukte in das Blut.

Fassen wir nun zunächst die erstgenannte Möglichkeit ins Auge, so müssen wir zugeben, daß unter Umständen hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, ja sogar genuine Eiweißkörper aus dem Darm in das Blut übergehen können[1]). Der Nachweis von Präcipitinen und die anaphylaktische Methode[2]) gewähren mit einer Präzision, von der man sich früher nichts hätte träumen lassen, die Möglichkeit, minimalste Mengen artfremder Eiweißkörper im Blute nachzuweisen. Wir wissen jetzt, daß unter Umständen ein solcher Nachweis vom Darme her aufgenommener eiweißartiger Substanzen wirklich möglich ist: So nach Überschwemmung des Darmes mit rohen Eiern, roher Milch oder Blutserum. Die normale Schutzwirkung des Darmepithels gegen körperfremdes Eiweiß ist anscheinend beim Neugeborenen noch nicht voll ausgebildet und kann auch durch pathologische Prozesse[3]) schwer geschädigt werden. Auch beim Versuche in vitro ließ sich zeigen, daß artfremdes Serum, Toxine, Hämolysine, Fermente und Antifermente verschiedener Art durch den

---

1) **Literatur über die Resorption genuiner Eiweißkörper und hochmolekularer Eiweißderivate aus dem Darme:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 624 (1907). H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. **7**, 830—835 (1908). C. Oppenheimer und L. Pincussohn, Handb. d. Biochem. **4**[I], 705 (1911). P. Nolf, Journ. de Physiol., Nov. 1907.

2) F. Micheli (Turin), Giorn. Accad. Med. Torino **73**, 205 (1910).

3) Ganghofner und J. Langer (Prag), Münchener med. Wochenschr. **51**, 1497 (1904).

enteritischen Darm viel rascher hindurch diffundieren als durch die gesunde Darmwand; es hängt dies vielleicht mit einer Änderung des Quellungsgrades zusammen[1]). Gesellt sich zu der vermehrten Durchlässigkeit der Darmwand dann auch noch eine Undichtigkeit des Nierenfilters, so wird man auf einen Übergang des körperfremden Proteins in den Harn rechnen können[2]); doch erfordert ein solcher nicht einmal eine besondere Undichtigkeit der Niere, insoferne man, wie längst bekannt, unter Umständen subkutan injizierte Albumosen, Eiweiß u. dgl. direkt in den Harn übergehen sieht[3]). Es liegt auf der Hand, daß diese Dinge nicht nur physiologisch interessant, sondern auch praktisch-medizinisch sehr wichtig sind. So soll eine wiederholte rektale Zufuhr von Hühnereiweiß unter Umständen bei Tieren einen Marasmus mit tötlichem Ausgange infolge von Anaphylaxie hervorrufen[4]). Auch die bekannten Versuche *Behrings*, dem kindlichen Organismus Antikörper verschiedener Art mit der Milch beizubringen, stehen mit unserer Frage in engstem Zusammenhange. Eine eingehende Erörterung dieser Dinge können Sie in einer im Laboratorium *Max Grubers* ausgeführten Arbeit von *Uffenheimer*[5]) finden.

Borchhardt ist es gelungen, zwei durch ihre charakteristischen chemischen Eigenschaften schon in minimalen Mengen kenntliche Eiweißkörper, das Hemielastin und das *Bence-Jones*sche Proteid (s. Bd. I, S. 511) nach Verfütterung derselben im Blute wiederzufinden[6]). Dagegen hat *Abderhalden* auch nach Dar-

---

1) E. Mayerhofer und E. Przibram (Inst. R. Paltauf, Wien), Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 247 (1909). Biochem. Zeitschr. **24**, 453 (1910). M. Loeper und Ch. Esmonet, C. R. Soc. de Biol. **64**, 445 (1908).

2) R. Hecke (Labor. M. Gruber, München), Münchener med. Wochenschr. **56**, 1875 (1909).

3) H. de Waele und A. J. J. Vandevelde (Gent), Biochem. Zeitschr. **30**, 227 (1910).

4) L. Petit und J. Minet, C. R. Soc. de Biol. **64**, 22 (1908).

5) A. Uffenheimer, Arch. f. Hygiene **55**, 140 (1905).

6) L. Borchhardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 506 (1907); **57**, 305 (1908). L. Borchhardt und H. Lippmann (Med. Klinik Königsberg), Biochem. Zeitschr. **25**, 6 (1910).

reichung großer Mengen von Elastin dasselbe im Blute, in den Organen sowie im Harn vermißt[1]).

Den positiven Befunden zahlreicher Autoren[2]) über das Vorkommen von Albumosen im Blute verdauender Tiere stehen eine Reihe anderer Angaben gegenüber, bei denen hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte im Blute auch auf der Höhe der Verdauung völlig vermißt worden sind[3]). Eine diesen Gegenstand betreffende neuere Polemik zwischen *E. Abderhalden* und *E. Freund* bringt die sich hier ergebenden Schwierigkeiten, sowohl was die Methodik, als was die Deutung der experimentellen Befunde betrifft, klar zum Ausdrucke[4]). Es ist außerordentlich schwierig, die große Eiweißmasse des Blutes vollständig zu koagulieren, und kleine, der Gerinnung entgangene Eiweißreste können sehr wohl für »Albumosen« gehalten werden. Dazu gesellt sich, wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 246) auseinandergesetzt habe, die Möglichkeit, daß unkoagulable Proteide (»Seromukoid«) u. dgl. im Blute vorgebildet sind. Beachten Sie weiterhin, daß überall im Organismus autolytische Fermente vorkommen und daß kleine Mengen albumoseartiger Produkte, wenn sie im Blute nachweisbar sind, ganz ebensogut der Selbstverdauung von Bluteiweißkörpern, wie vom Darme her resorbierten Verdauungsprodukten entstammen können. Und schließlich ist sehr mit Recht hervorgehoben worden,

---

1) E. Abderhalden und Rüehl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 301 (1910).

2) G. Embden und F. Knoop, Hofmeisters Beitr. **3**, 120 (1903). L. Langstein, ibid. **3**, 373 (1903). G. v. Bergmann und L. Langstein, ibid. **6**, 27 (1905). F. Kraus (Labor. E. Freund), Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 52 (1906). E. Freund, ibid. **4**, 3 (1907). O. Schumm, ibid. **4**, 453 (1904). Erben, Zeitschr. f. Heilk. (Inn. Med.) **24**, 70 (1903).

3) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **24**, 272 (1888). E. Abderhalden und C. Oppenheimer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 155 (1904). E. Abderhalden, Funk und London, ibid. **51**, 269 (1907). O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 626 (1907). P. Morawitz und R. Ditschy, Arch. f. exper. Pathol. **54**, 88 (1906). S. B. Shryver (Univers. College, London), Biochem. Journ. **1**, 123 (1906).

4) E. Abderhalden, Biochem. Zeitschr. **8**, 368 (1908). E. Freund, ibid. **7**, 361 (1908); **9**, 463 (1908); **11**, 541 (1908).

daß auch der sichere Nachweis kleiner Mengen von Verdauungsalbumosen nicht im Widerspruche zu der Annahme steht, daß die Hauptmenge der Verdauungsprodukte erst nach vollständiger Aufspaltung zur Resorption gelangt.

Resorption jodierter Eiweißkörper.

Ich habe meinerseits (gemeinsam mit *M. Friedmann*) den Versuch gemacht, einen Beitrag zur Klärung der Frage durch das Studium der Resorption jodierter Eiweißkörper zu liefern[1]). Dabei wurde nicht die Isolierung irgend welcher jodhaltiger Stoffwechselprodukte angestrebt, vielmehr nur die »Jodverteilung« ermittelt. Es wurde also festgestellt, ein wie großer Bruchteil des nach Verfütterung von Jodeiweiß im Darminhalte, in der Darmwand, im Blute und im Harne in einem gegebenen Momente enthaltenen Jods sich in Form nicht koagulabler, durch Phosphorwolframsäure fällbarer, organischer Substanzen (Fraktion der Albumosen und Peptone), in Form nicht koagulabler, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbarer organischer Substanzen (Fraktion der Aminosäuren), und wie viel sich endlich in anorganischer Form vorfindet. Wir gelangten zu dem Resultate, daß der geprüfte Jodeiweißkörper (das Jodalbacid) bei der Resorption im Katzendarmez um mindesten seiner Hauptmenge nach eine so tiefgreifende Spaltung erfährt, daß das Jod in der Darmwand und im Blute nicht etwa in Form jodierter Albumosen oder Peptone, vielmehr in anorganischer Form als Jodalkali auftritt.

Einwände gegen die Resorption von Albumosen, bzw. Aminosäuren.

Otto Loewi[2]) hat darauf hingewiesen, daß schon die Giftigkeit von Albumosen und Peptonen bei direkter Einführung in die Blutbahn (— wir wissen aus den bekannten Untersuchungen von *Schmidt-Mühlheim*, *Fano* u. a. daß sie die Gerinnbarkeit des Blutes und den Gefäßtonus im Splanchnicusgebiete herabsetzen —) sehr gegen die Annahme spricht, daß das Eiweiß in Peptonform aufgenommen werden. Gegenüber dem Einwande, daß eine erhebliche Bildung von Aminosäuren im Darme eine Verschwendung von chemischen Spannkräften sei, die bei der Spaltung zwecklos verloren gehen, hat *Loewi*, gestützt auf

---

1) O. v. Fürth und M. Friedmann (Wien), Arch. f. exper. Pathol. (Schmiedeberg-Festschrift), S. 214 (1908).

2) O. Loewi (Labor. H. H. Meyer, Marburg), Arch. f. exper. Pathol. **48**, 327 (1902).

kalorimetrische Bestimmungen *Rubners*, gezeigt, daß bei einem solchen Vorgange sicherlich nicht mehr als 10% Spannkraft verloren geht, von einer »zwecklosen Energieverschwendung« also keine Rede sein kann.

Reststickstoff.

Man sollte nun eigentlich meinen, daß, falls die bei der tiefgehenden Eiweißspaltung auftretenden Aminosäuren wirklich als solche zur Resorption gelangen, es unschwer gelingen sollte, bei einem im Zustande der Verdauungstätigkeit befindlichen Tiere eine erhebliche Zunahme des in Form inkoagulabler Verbindungen im Blute enthaltenen Reststickstoffes[1]) nachzuweisen. Doch ist ein solcher Nachweis zweifellos sehr schwierig. Wie *G. v. Bergmann* und *Langstein*[2]) ausgerechnet haben, würden unter der Voraussetzung, daß die Assimilation in den Organen mit der Resorption vollkommen gleichen Schritt hält, nur wenige hundertstel Prozente Aminosäuren im Pfortaderblute ausreichen, um den gesamten für den Eiweißstoffwechsel nötigen Stickstofftransport aus dem Darme in das Blut zu bewältigen; *O. Cohnheim* ist sogar der Meinung, daß aus den Beobachtungen über die Schnelligkeit der Fleischverdauung, zusammengehalten mit der Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes hervorgeht, daß selbst bei schnellster Aufsaugung und wenn keine anderen Organe eingreifen, nicht mehr als 0,03 g Eiweiß oder Eiweißspaltungsprodukte im Liter Blut enthalten sein können[3]). Bei einer unter der Leitung *Hofmeisters* ausgeführten Untersuchung[4]) wurde der Reststickstoff des Blutes in drei Fraktionen zerlegt: Harnstoff, die durch Tannin fällbaren »Albumosen« und die durch Tannin nicht fällbaren Aminosäuren. Es ergab sich nun, daß sowohl im Blute hungernder, als auch in dem verdauender Hunde der Hauptanteil, nämlich etwa dreiviertel des Reststickstoffes, vom Harnstoffe gebildet wird. Von den beiden anderen Fraktionen zeigte diejenige der Aminosäuren während der Verdauung immerhin eine regelmäßige Erhöhung. Die Albumosenfraktion verhält sich in-

1) **Literatur über die unkoagulablen N-haltigen Körper des Blutserums:** P. Morawitz, Handb. d. Biochem. 2^{II}, 80—86 (1909).

2) l. c.

3) O. Cohnheim, Physiol. d. Verd. u. Ernähr., S. 227 (1908).

4) H. Hohlweg und H. Meyer (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **11**, 381 (1908).

konstant; auch nach Verfütterung von Albumosen war keine derartige Zunahme zu bemerken, daß man einen Übertritt derselben in ungespaltenem Zustande in das Blut hätte annehmen können. *Folin* fand bei Resorption von Glykokoll oder Alanin aus dem Magen oder dem Dickdarme eine Vermehrung des Reststickstoffs und meist auch des Harnstoffes im Blute[1]).

Es liegen aber noch eine Reihe anderer Beobachtungen vor, welche der Annahme eines Überganges von Aminosäuren in das Blut zum mindesten nicht widersprechen: So fanden *Pringle* und *Cramer*[2]), daß das Blut verdauender Tiere etwas mehr Reststickstoff enthält als im Hunger. *Embden* und seine Schüler vermochten mit Hilfe der Naphthalinsulfochloridmethode das Vorkommen von kleinen Mengen von Aminosäuren im Blute und ihren Übergang in den Harn direkt nachzuweisen[3]). Unter pathologischen Verhältnissen kann der Aminosäuregehalt des Blutes zweifellos gesteigert sein. So können nach *Neuberg* und *Richter* bei der akuten gelben Leberatrophie so reichlich Aminosäuren im Blute auftreten, daß der Gedanke naheliegt, vielleicht sei etwa eine Weiterverarbeitung der Bruchstücke von (im Darme zu kristallinischen Produkten aufgespaltenen) Eiweißkörpern infolge Ausfalles der Leberfunktion gestört[4]). Auch bei der Urämie scheinen sich unter Umständen die Aminosäuren im Blute anzuhäufen.

Weiter möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß *O. Cohnheim* auch auf Grund seiner an Wirbellosen, insbesondere an Oktopoden, ausgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnisse gelangt ist, es sei wahrscheinlich, daß das Eiweiß im Darme vollkommen aufgespalten und in Form von Aminosäuren resorbiert wird. Diese letzteren könnten dann in den Organen je nach Bedarf verbrannt oder synthetisch verarbeitet werden[5]).

---

1) O. Folin mit W. Denis und H. Lymann (Harvard Med. School), Journ. of biol. Chem. **12**, 141, 253, 259 (1912).

2) H. Pringle und W. Cramer, Journ. of Physiol. **37**, 158 (1908).

3) G. Embden und H. Reese, Hofmeisters Beitr. **7**, 411 (1905). A. Bingel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 382 (1908).

4) C. Neuberg und Richter, Deutsche med. Wochenschr. **1904**, 499.

5) O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 629 (1907).

Synthese der Verdauungsprodukte.

Wenn wir nun annehmen (— und dazu haben wir meines Erachtens alle Veranlassung —), daß die Nahrungsproteide im Darme einer tiefgehenden Spaltung anheimfallen, ergibt sich weiterhin die Frage, ob die Bruchstücke nicht etwa bereits in der Darmwand oder beim Übergange aus dieser in das Blut eine synthetische Rückumwandlung erfahren, derart, daß in den zirkulierenden Säften sich der aus dem Darme aufgenommene Stickstoff gar nicht mehr in Form von Aminosäuren, sondern in hochmolekularer Form findet. Ich möchte Sie darauf aufmerksam machen, daß *van Slyke* neuerdings seine elegante Methode der Bestimmung aliphatischer Aminogruppen mit Hilfe von salpetriger Säure (vgl. Bd. I, S. 18), auch zur Ermittelung des Aminosäurestickstoffes im Blute verwertet hat. Dabei hat es sich herausgestellt, daß selbst große Mengen Aminosäuren, die intravenös injiziert worden sind, äußerst schnell aus dem Blute verschwinden, ohne etwa der Hauptmenge nach in den Harn überzugehen: So sind z. B. von 12 g Alanin $^1/_2$ Stunde nach der Injektion nurmehr wenige Dezigramme im Blute übrig; der Rest wird offenbar an die Organe abgegeben. *Van Slyke* folgert aus seinen Versuchen, daß die Annahme einer synthetischen Umwandlung der Aminosäuren in der Darmwand überflüssig ist und daß die geringe Zunahme der Aminosäuren im Blute verdauender Tiere durch die Avidität, mit der dieselben von den Organzellen aufgenommen und weiter verarbeitet werden, hinlänglich erklärt ist[1]).

Versuche, durch den analytischen Vergleich der Zusammensetzung der Darmschleimhaut hungernder und verdauender Tiere einen Aufschluß über etwaige synthetische Vorgänge zu erhalten, konnten keinerlei eindeutige Resultate ergeben[2]). Dagegen ist es immerhin beachtenswert, daß eine Reihe direkter Beobachtungen auf die Möglichkeit kondensatorischer Vorgänge im Darme hinweist.

---

1) D. D. van Slyke und G. M. Meyer (Rockefeller Institute, New York), Journ. of biol. Chem. **12**, 399 (1912).

2) F. Bottazzi, Arch. di Fisiol. **5**, 317 (1908), zit. nach Biochem. Zentralbl. **8**, 374 (1908). E. S. London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 69 (1909). P. Glagolew (St. Petersburg), Biochem. Zeitschr. **32**, 222 (1910).

So haben *Kutscher* und *Seemann*[1]) festgestellt, daß sich unter den Extraktivstoffen des Darmes relativ einfache biuretfreie Substanzen befinden, die bei ihrer Behandlung mit siedender Mineralsäure reichlich Leucin abspalten. Dieser Befund deutet vielleicht darauf hin, daß das von der Darmschleimhaut aufgenommene Leucin (ebenso wie auch manches andere einfache Eiweißspaltungsprodukt) bereits in der Darmwand eine Kuppelung erfahren könnte.

Im Sinne von Kondensationsvorgängen sind auch die ausgedehnten Beobachtungen *Danilewskis* und seiner Schüler (s. o. S. 30) über Plasteinbildung verwertet worden. Man hat in Albumoselösungen, die zusammen mit Darmschleimhaut der Autolyse unterworfen worden sind, eine Vermehrung des koagulablen Stickstoffes auf Kosten des nichtkoagulablen bemerkt[2]) und hat derartige Erscheinungen gelegentlich direkt als Umwandlung von Albumosen zu »Serumalbumin« gedeutet. Man hat ein Gemenge von Kaseinverdauungsprodukten unter der Einwirkung von Darmsaft gallertig erstarren gesehen und diese Umwandlung auf eine Fermentwirkung bezogen[3]). *Ernst Freund* machte die Beobachtung, daß bei Vereinigung frischen Pferdeserums mit Wittepeptonlösung ein Teil der Albumosen in den koagulablen Zustand übergeht; es ergab sich weiter, daß von den Serumproteinen nur das Euglobulin durch dieses Vermögen ausgezeichnet ist und daß nach Zusatz des Peptons zum Serum die Euglobulinfraktion abnimmt, die Pseudoglobulin- und Albuminfraktion dagegen zunimmt[4]). Italienische Autoren haben bemerkt, daß verschiedene Organextrakte einerseits mit Blutserum, andererseits mit Peptonen Niederschläge geben und sie haben die ersterwähnte Niederschlagsbildung als Ausdruck einer Verbindung des zirkulierenden Nahrungseiweißes mit den Gewebsproteinen deuten wollen[5]).

1) F. Kutscher und J. Seemann (Physiol. Inst. Marburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 432 (1902).

2) Grosmann (Labor. Kurajeff, Charkow), Hofmeisters Beitr. **6**, 192 (1905).

3) E. S. London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 301 (1911).

4) E. Freund, Wiener klin. Wochenschr. **1905**, Nr. 47; **1909**, 108.

5) Pacchioni und Carlini (Kinderklinik Florenz), Arch. di Fisiol. **2**, 297 (1905); refer. Biochem. Zentrabl. **4**, Nr. 1490 (1905/6).

So interessant derartige Beobachtungen an sich sind, erfordert ihre physiologische Deutung doch sicherlich die größte Vorsicht. Daß die physikalisch-chemischen Verhältnisse in einem so komplizierten kolloiden Systeme, wie es das Blutserum ist, durch Hinzufügen eines zweiten, nicht minder komplizierten, kolloiden Systems, z. B. des Wittepeptons, verschoben werden können, ist nicht überraschend. Ob man aber berechtigt ist, aus einer solchen Stabilitätsänderung irgend welche Rückschlüsse in Bezug auf die physiologisch wesentlichen Verhältnisse der Resorptionsvorgänge zu ziehen, erscheint mir sehr zweifelhaft.

Parenterale Eiweißzufuhr.

E. Freund[1]) ist zu der Meinung gelangt, daß auch die Weiterverarbeitung parenteral eingeführter Albumosen u. dgl. durch die Organe eine Mitbeteiligung des Darmes voraussetzt. »Bei intravenöser Injektion von Wittepeptonlösungen in den Organismus verbleibt, sofern ein Austritt durch die Nieren unterbunden ist, nach 5 Minuten nurmehr zirka die Hälfte der injizierten Substanz im Blute. Das Schicksal des im Blute verbleibenden Peptons hängt wesentlich davon ab, ob die Darmblutgefäße passiert werden oder nicht. Bei Verschluß derselben bleibt der allergrößte Teil der injizierten nichtkoagulablen Substanz im Blute . . . . .« Weitere Versuche, die *v. Körösy*[2]) über die Schicksale parenteral eingeführter Eiweißkörper bei Darmausschaltung ausgeführt hat, sprechen jedoch keineswegs zu Gunsten der *Freund*schen Auffassung, derzufolge jedes Eiweiß, um im Organismus abgebaut werden zu können, früher den Darm passieren und daselbst eine entsprechende Vorbehandlung erfahren muß.

Kehren wir jedoch zu unserer Hauptfrage zurück: An dem Vermögen des Darmes, das Eiweiß bis zu seinen kleinsten Bruchstücken abzubauen, kann auf Grund von *Abderhalden*s Untersuchungen nicht länger gezweifelt werden[3]). Die ältere Auffassung, derzufolge der Proteinstickstoff ausschließlich in Form von »Albumosen« und »Peptonen« zur Resorption gelangt, ist also

---

1) E. Freund und H. Popper, Biochem. Zeitschr. **15**, 272 (1909). G. Töpfer, Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 45 (1906). E. Freund und G. Töpfer, ibid. **3**, 633 (1906). E. Freund, ibid. **4**, 1 (1907).

2) K. v. Körösy (Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 68 (1909).

3) Vgl. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 436 (1911).

sicherlich unhaltbar geworden. Eine andere Frage jedoch, über die noch keine Einigung erzielt worden ist, ist die, in welchem Umfange die maximale Aufspaltung sich unter physiologischen Verhältnissen tatsächlich vollzieht. Manche Autoren stehen nach wie vor auf dem Standpunkte »daß«, wie *E. Freund*[1]) sagt, »der Organismus nicht einem einseitigem Prinzipe folgt, sondern, daß er, seinen verschiedenen Aufgaben entsprechend, die verschiedensten Möglichkeiten sich offen hält«. »Wie wir im Wirtschaftsleben«, meint er weiter, »nicht nur kleines Brennholz, sondern auch langes Bauholz brauchen, so verwendet auch der Organismus das Eiweißmaterial in den verschiedensten Formen des Abbaues, ohne von vornherein alles auf das kleinste Maß zu zertrümmern.«

Eiweißsynthese aus tiefabgebautem Eiweiß.

Die Annahme, daß alles Eiweiß vor seiner Resorption einer tiefgehenden Spaltung anheimfällt, setzt die Möglichkeit voraus, den Organismus dadurch im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, daß man ihm, an Stelle von Eiweiß, die Summe seiner kleinsten Bruchstücke zuführt. Das Verdienst, diese Möglichkeit zuerst auf experimentellem Wege dargetan zu haben, gebührt *Otto Loewi*. Derselbe hat 1902 im Laboratorium *Hans Horst Meyers* durch Fütterungsversuche mit Pankreasgewebe, das bis zum Verschwinden der Biuretreaktion autolysiert worden war, gezeigt, daß die Summe der biuretfreien Endprodukte Nahrungseiweiß ersetzen, d. h. für alle Teile des im Stoffwechsel zugrunde gehenden Körpereiweißes eintreten kann.[2]) Diese fundamentale Tatsache ist zunächst mehrfach angezweifelt, später jedoch, insbesondere durch die Versuche von *Henriques* und *Hansen*[3]), vor allem aber durch die Untersuchungen *Abderhaldens* und seiner Schule über jeden Zweifel erhoben worden[4]).

Durch eine lange Reihe sorgfältiger Untersuchungen *Abder-*

---

1) E. Freund, Wiener klin. Wochenschr. **1905**, Nr. 47.

2) O. Loewi (Pharmakol. Inst. Marburg), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 303 (1902).

3) V. Henriques und C. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 417 (1904); **49**, 113; **54**, 406 (1907).

4) **Literatur über die Eiweißsynthese aus tiefabgebautem Eiweiß:** H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. **7**, 805—830 (1904). P. Rona, Handb. d. Biochem. **4**[1], 540—560 (1910). E. Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier, Berlin, Verl. v. J. Springer 1912 (128 Seiten).

Abderhaldens Versuche.

*halden*s und seiner Mitarbeiter sind nun zahlreiche hierhergehörige Probleme soweit erledigt worden, daß wir dieselben ganz klar zu überblicken vermögen. Wir wissen heute, daß durch hinreichend lang fortgesetzte kombinierte Einwirkung des Pepsins, Trypsins und Erepsins Eiweiß wirklich vollständig, d. h. eben so weit wie durch totale Säurehydrolyse abgebaut werden kann und daß ein solches Gemenge Tiere und Menschen (auch solche im Zustande des Wachstums, der Trächtigkeit und Laktation) viele Wochen lang im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten vermag. Die Intaktheit der Leberfunktion ist dabei sicherlich nicht unentbehrlich; denn *Abderhalden* und *London* vermochten auch einen Hund mit *Eck*scher Fistel bei Ernährung mit tiefabgebautem Eiweiß im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten. Entgegen der Annahme, daß nur das durch Verdauungsfermente, nicht aber das durch Säurehydrolyse gewonnene Gemenge von Eiweißbruchstücken zum Proteinersatze geeignet sei, vermochte *Abderhalden* einen Hund 14 Tage lang mit Fleisch vollständig zu ernähren, das durch Kochen mit starker Schwefelsäure total hydrolysiert worden war. Das Weglassen von Tryptophan aus einem Verdauungsgemische machte dasselbe zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes ungeeignet. Ebensowenig gelang eine solche durch jenes Gemisch von Aminosäuren, welches beim Abbau der Seide erhalten wird; denn dieses Proteid zeichnet sich zwar einerseits durch seinen hohen Gehalt an Glykokoll, Alanin und Tyrosin aus, andererseits fehlen aber darin wichtige Bausteine des typischen Eiweißmoleküles. Ähnliches gilt für die Gelatine; diese ist sehr reich an Glykokoll, enthält dagegen nur sehr wenig Alanin und weder Tyrosin noch Tryptophan; wird nun das Glykokoll der abgebauten Gelatine durch Zusatz der anderen in geringen Mengen vorhandenen Bausteine gewissermaßen verdünnt, so gelingt es, das Gemenge dem Eiweiß durchaus gleichwertig zu machen. Es wurde weiterhin die Frage in Angriff genommen, ob das abgebaute Eiweiß das intakte nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ vollständig zu ersetzen vermöge. Versuche von *E. Voit* und *Zisterer*[1]), in welchen der Begriff des »Spar-

1) E. Voit und J. Zisterer (Tierärztl. Hochschule, München), Zeitschr. f. Biol. **53**, 457 (1910).

wertes« zu Verwendung gelangte, schienen darauf hinzudeuten, daß ungespaltenes Kasein dem verdauten und dieses wiederum dem säuregespaltenen überlegen sei. Mit der fortschreitenden Spaltung sollte die physiologische Wertigkeit als Nährstoff abnehmen, derart, daß zur Erzielung des Stickstoffgleichgewichtes immer größere Mengen notwendig werden. Dagegen ergibt sich aus neuen Versuchsreihen von *Abderhalden*, *Frank* und *Schittenhelm*, daß der Ersatz von Eiweiß durch das Gemenge seiner Spaltungsprodukte ein durchaus vollwertiger ist; wir können dem Erstgenannten nur zustimmen, wenn er meint, daß bei derartigen Versuchen positive Resultate auf alle Fälle mehr beweisen, als negative. Auch Versuche von *Buglia*[1]) aus *Bottazzi*s Laboratorium bestätigen in augenfälliger Weise, daß Verdauungsprodukte des Fleisches als Ersatz für das Fleisch selbst dargereicht werden können, ohne nennenswerte Unterschiede im Stickstoffansatze und der Zunahme des Körpergewichtes von wachsenden Tieren zu verursachen.

Schließlich hat *Abderhalden* noch den sehr interessanten Versuch ausgeführt, Tieren sämtliche Nährstoffe, nicht nur das Eiweiß, in vollständig abgebautem Zustande zuzuführen. Hunde erhielten also neben vollständig abgebautem Eiweiß ausschließlich die Spaltungsprodukte des Fettes (also Glyzerin und hohe Fettsäuren), Monosaccharide, Cholesterin, die Bausteine der Nukleinsäure sowie die nötigen Aschenbestandteile. In Versuchen von mehr als zweimonatlicher Dauer wurde nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern sogar eine Gewichtszunahme erzielt.

So hat denn unermüdliche und zielbewußte Arbeit hier zu der Lösung einer großen Aufgabe geführt. Sie werden oft, wenn Sie darauf achten, die Wahrnehmung machen können, daß gerade die bedeutendsten Fortschritte in der Physiologie sich in wenige schlichte Worte formulieren lassen; dieselben lauten hier: »Das Problem der Vertretung der kompliziert gebauten Nahrungsstoffe durch ihre einfachsten Bausteine ist gelöst[2]).«

1) G. Buglia (Labor. F. Bottazzi, Neapel), Zeitschr. f. Biol. **57**, 365 (1911).

2) E. Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier, S. 94, Berlin, J. Springer 1912. Vgl. dort (S. 116–118) das Verzeichnis

Bedeutung der Resultate für die Krankenernährung.

Die mitgeteilten Resultate bieten aber nicht nur ein physiologisches, sondern auch ein hervorragendes praktisch-medizinisches Interesse. Es ist *Abderhalden, Frank* und *Schittelhelm*[1]) gelungen, einen mit Rindfleisch, das durch kombinierte Wirkung von Trypsin und Erepsin bis zum Verschwinden der Biuretreaktion gespalten worden war, vom Rektum aus ernährten Patienten wochenlang vor jedem Stickstoffverluste zu bewahren. Es ist so die Möglichkeit gegeben, Menschen ihren täglichen Stickstoffbedarf zuzuführen, ohne daß der Apparat der Eiweißspaltung in Tätigkeit zu treten braucht. Man kann so den Stickstoff in flüssiger, wenig voluminöser Form einer schnellen und vollständigen Resorption zuführen. Der Anwendung derartiger Präparate dürfte bei Behandlung des Ulcus ventriculi, der Stenosen, Karzinome und ulzerösen Prozesse jeder Art im Bereiche des Digestionstraktes eine Zukunft beschieden sein. Wenn man den letzteren wirklich schonen will, so ist es zweifellos theoretisch rationeller, wenn man ihm das physiologisch wohldefinierte Gemenge der Endprodukte der Eiweißspaltung zuführt, als die meist undefinierten Nährpräparate, mit denen die Menschheit im Laufe der letzten Jahre (vielfach auf Grund reklamhafter Anpreisungen und nur zum geringeren Teile auf Grund wirklich wissenschaftlicher Untersuchungen) in so reichem Maße beglückt worden ist. Schließlich besitzt ja selbstverständlich jedes lösliche Eiweißpräparat einen gewissen »Nährwert«; ob dieser aber in jedem einzelnen Falle dem Kaufpreise wirklich direkt proportional ist, will ich hier lieber nicht weiter untersuchen. Leider läßt aber die Beschaffenheit tief abgebauter Eiweißpräparate, was Geruch und Geschmack betrifft, vorderhand noch sehr viel zu wünschen übrig; auch stehen allerhand (vielleicht von einem Gehalte an Aminen abhängige) Nebenwirkungen derselben der therapeutischen Verwertung einstweilen noch im Wege.

der einschlägigen, von Abderhalden gemeinsam mit P. Rona, B. Oppler, E. S. London, J. Olinger, E. Meßner, H. Windrath, F. Frank, A. Schittenhelm, F. Glamser, D. Manoliu und A. Suwa ausgeführten Arbeiten; vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 22 (1912).

1) E. Abderhalden, F. Frank und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 214 (1909). F. Frank und A. Schittenhelm (Med. Klin. Erlangen), Münchener med. Wochenschr. **1911**, 1288. Therap. Monatsh. **26**, 112 (1912).

Im Anschlusse an das Gesagte erscheint das Vermögen verschiedener stickstoffhaltiger Substanzen, das Eiweiß in der Nahrung teilweise zu ersetzen, im Grunde genommen leicht verständlich. Es liegen in dieser Richtung zahlreiche Versuche in Bezug auf den Nährwert des Leucins, verschiedener Albumosen, Peptone, Protamine u. dgl. vor[1]). Man wird ohneweiteres einsehen, daß derartige Präparate eiweißsparend wirken können und daß ihr Vermögen, das Eiweiß mehr oder weniger vollständig zu ersetzen, in erster Linie davon abhängen wird, ob irgend welche und wie viele von den im Stoffwechsel unentbehrlichen Bausteinen des Proteinmoleküls in ihrem Atomverbande fehlen.

Verhalten der Amide im Stoffwechsel der Pflanzenfresser und die Frage der Eiweißsynthese aus Ammonsalzen.

Während demnach diese Dinge, zum Mindesten in prinzipieller Hinsicht, leidlich geklärt erscheinen, läßt sich Gleiches in Bezug auf einen anderen Punkt ganz und gar nicht behaupten, nämlich in Bezug auf das Verhalten der Amide und Aminosäuren im Stoffwechsel. Da Aminosäuren und Amide in Pflanzen in großer Verbreitung vorkommen, die Bewertung der einzelnen Futtermittel (wie z. B. Rüben, Melasse u. dgl.) aber von sehr großem praktischem Interesse für die Landwirtschaft ist, liegen eine überaus große Zahl von Untersuchungen über die Frage vor, inwieweit Amide, insbesondere das Asparagin (wie es *W. Völtz* u. a. behauptet hatten), den Eiweißgehalt der Nahrung zu ersetzen vermögen[2]). Daß Amide und Aminosäuren eiweißsparend wirken können, ist leicht verständlich. Es taucht aber immer und

1) A. Ellinger (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. **33**, 201 (1896). L. Blum (Labor. Hofmeister), Inaug.-Diss. Straßburg (1901) V. Henriquez und C. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 383 (1906); **49**, 113 (1906). P. Rona und W. Müller, ibid. **50**, 263 (1906). J. R. Murlin, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 234 (1907/08); vgl. in diesen Arbeiten die **Literatur.**

2) K. Anderlik, K. Velich und Vl. Stanek, K. Friedländer, S. Gabriel, O. Hagemann, V. Henriques und C. Hansen, J. Just, O. Kellner, C. Lehmann, A. Morgen, C. Beger und F. Westhausser, Mauthner, M. Müller, J. Munck, E. Peschek, G. Politis, B. v. Strusiewicz, F. Rosenfeld, W. Thär, W. Völtz, H. Weiske, N. Zunz. **Literatur:** H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. **7**, 828—830 (1908). E. Abderhalden, Vorlesungen, 2. Aufl., S. 301—303 (1909). P. Rona, Handb. d. Biochem. 4^1, 554—559 (1911). E. Peschek, (Zootechn. Inst. d. landwirtsch. Hochschule, Berlin), Pflügers Arch. **142**, 143 (1911).

immer wieder die Meinung auf, man könnte das Eiweiß, zum mindesten beim Pflanzenfresser, durch derartige Amide ersetzen. Der Schlüssel zum Verständnis der ganzen Frage ist von *N. Zunz*, *O. Hagemann* und anderen Autoren in der Rolle der Darmbakterien gesucht worden. Die Zufuhr von Aspargin u. dgl. wird nicht nur eiweißsparend wirken und die Nahrungsproteine vor dem Angriffe der Bakterien schützen; die Amide bilden auch ein Material, aus dem die Bakterien vermöge ihrer Pflanzennatur Eiweiß aufbauen können und wenn die Bakterien schließlich zugrunde gehen, so kommt dieses Eiweiß dem Wirbeltiere zugute. So könnte also nicht nur das Asparagin, sondern auch das Ammoniumazetat, ebenso wie manches andere Ammonsalz, wenn auch nur indirekt, zu einer Eiweißquelle für den Tierkörper werden.

Die Frage ob Ammoniumsalze und Amide zu einer Eiweißsynthese führen können, ist im Laufe der letzten Monate durch die Arbeiten von *E. Grafe* einerseits, *Abderhalden* andererseits in hohem Grade aktuell geworden.

E. Grafe und *Schläpfer* stellten durch ausgedehnte Stoffwechselversuche fest, daß bei Hunden, die eine reichliche stickstofffreie Kost erhielten, durch Fütterung mit Ammoniumzitrat nicht nur Stickstoffgleichgewicht sondern sogar Stickstoffretention und Gewichtszunahme erzielt werden kann, ohne daß eine nachträgliche Ausschwemmung des retinierten Stickstoffes stattgefunden hätte[1]). Es wäre nun sicherlich sehr verlockend, diese Befunde im Sinne einer Eiweißsynthese aus Ammoniak und kohlehydratfreiem Materiale zu deuten.

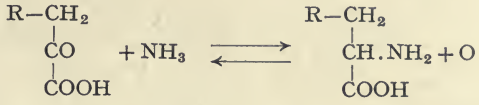
Diese Befunde sind durch unabhängig davon gemachte Beobachtungen *Abderhaldens* insofern bestätigt worden, als es sich herausgestellt hat, daß nach Zugabe von Ammoniumazetat zu einer stickstoffreien, aus reichlichem Fett und Kohlehydrat bestehenden Nahrung Stickstoffretention erfolgen kann[2]).

Im Zusammenhange mit den später ausführlich zu erörtenden Beobachtungen von *Knoop*, *Embden* und ihren Mitarbeitern

1) E. Grafe, Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1912. E. Grafe und V. Schläpfer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 1 (1912). E. Grafe, ibid. **78**, 485 (1912); vgl. den Prioritätsanspruch von W. Völtz, ibid. **79**, 415 (1912).

2) E. Abderhalden, ibid. **78**, 1 (1912).

über den Übergang von α-Ketonsäuren in Aminosäuren nach dem Schema



läge es immerhin nahe, an eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Aminosäuren und Ketonsäuren durch das eingeführte Ammoniak im Sinne einer Aminosäuresynthese zu denken, die Ketonsäuren aber aus stickstoffreien Nahrungsbestandteilen herzuleiten.

Bei weiteren Versuchen[1]) hat *Abderhalden* jedoch gezeigt, daß es außerordentlich schwer ist, aus den Resultaten eindeutige Schlüsse zu ziehen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß es auch ohne Stickstoffzufuhr gelingt, durch reichliche Verfütterung von Kohlehydraten und Fetten das Körpergewicht der Versuchstiere auf lange Zeit hinaus konstant zu erhalten und sogar in kurzen Perioden Gewichtszunahme zu erzielen, derart, daß es nicht statthaft erscheint, aus dem Ausbleiben von Gewichtsverlusten oder auch aus einer Gewichtszunahme bei Zufuhr von Ammonsalzen ohne weiteres auf eine Eiweißsynthese zu schließen.

Bei einer weiteren Beobachtungsreihe[2]) verfütterte *Abderhalden* Gelatine, welche an sich nicht für vollwertig gilt, um für Eiweiß einzutreten, da die tierischen Zellen gewisse der Gelatine fehlende Bausteine anscheinend nicht neu zu bilden vermögen. Es wurde nun versucht, durch Zugabe von Ammonazetat zur Gelatine bei gleichzeitiger reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten und Fetten die Chancen für eine Eiweißsynthese im Organismus zu bessern. Doch war die Stickstoffbilanz stets negativ. »Aus den vorliegenden Versuchsresultaten ziehen wir den Schluß«, sagt *Abderhalden*, »daß Anhaltspunkte für eine Synthese von Eiweiß aus Ammonsalzen und Kohlehydraten resp. Fettstoffen nicht zu entnehmen sind.«

1) E. Abderhalden und P. Hirsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**, 136 (1912).

2) E. Abderhalden und A. E. Lampé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**, 160 (1912).

Londons Arbeiten.

Ich darf das Kapitel der Eiweißverdauung im Darm nicht verlassen, ohne der Untersuchungen besonders zu gedenken, welche seit einer Reihe von Jahren *E. S. London* mit zahlreichen Mitarbeitern im Institute für experimentelle Medizin zu St. Petersburg ausführt. *London* hat die Technik der Darmfisteln zu einem hohen Grade von Vollkommenheit ausgebildet. Er begnügt sich nicht damit, ein Tier mit einer Fistel zu versehen; seine »Polyfistelhunde« gestatten vielmehr die gesonderte gleichzeitige Untersuchung einzelner Darmabschnitte; sein »panchymotischer Hund«, der neben einer zweikammerigen Duodenalkanüle auch noch eine Magen- und Jejunumkanüle trägt, ermöglicht es, Magensaft, Galle, Pankreas- und Darmsekret gleichzeitig und gesondert aufzufangen.

London berichtet nun seit einer Reihe von Jahren in außerordentlich zahlreichen Mitteilungen über seine Versuchsresultate, welche eine Fülle von Einzelbeobachtungen umfassen[1]). Dieselben betreffen den Grad des Eiweißabbaues, die Resorptionsintensität und die Fortbewegung des Darminhaltes innerhalb der einzelnen Darmabschnitte; die Stickstoffverteilung im Darminhalte; die Vollständigkeit der Ausnützung der Nahrung; die Folgen der Ausschaltung einzelner Darmabschnitte, der Galle und des Pankreassekretes; die Eiweißverdauung bei gemischter Ernährung, insbesondere in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Kohlehydraten und Fetten; die spezifische Anpassung der Verdauungssäfte und den relativen Fermentgehalt des Darmchymus bei verschiedenartiger Nahrungszufuhr; das Verhalten roher und gekochter Eiweißkörper; das Verhalten verschiedener Proteinsubstanzen (wie Serum-, Eier-, Muskeleiweiß, Kasein, Gliadin, Gelatine, Elastine) und das Verhalten von Verdauungsgemengen, die der Fistel des einen Tieres entnommen und in eine Fistel eines andern Tieres eingeführt worden sind); die Resorption einzelner Aminosäuren; den Auslösungsmechanimus, den Einfluß des Blutdruckes und anderer physiologischer Faktoren in bezug auf die Sekretion der einzelnen Verdauungssäfte und dergleichen mehr. Schließlich

1) E. S. London und Mitarbeiter, zahlreiche Publikationen in den letzten 30 Bänden der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

wurde auch der Versuch gemacht, auf rechnerischem Wege eine Gesetzmäßigkeit für die Relation verschiedener Sekretionsfaktoren abzuleiten, so für das Verhältnis zwischen der Nahrungsmenge, der Magensaftkonzentration, der Menge von Galle und Pankreassaft, dem Alkaligehalt des Pankreas- und Darmsaftes, dem Stickstoffgehalt der verschiedenen Säfte und der Verdauungszeit fester Eiweißkörper, wobei, ähnlich wie in der Fermentchemie, »Quadratwurzelgesetze« im Sinne von *Arrhenius* eine große Rolle spielen[1]).

Ich bin ehrlich genug, um offen einzugestehen, daß ich mich einer Würdigung dieser ungeheuren Fülle von sicherlich sehr verdienstvollen Einzelbeobachtungen nicht gewachsen fühle. Eine solche wird wohl erst dann möglich sein, wenn *London* selbst sich einmal der Mühe unterzieht, dieselben im Zusammenhange kritisch zu verarbeiten und seine leitenden Gedanken, die auf so viele Publikationen verteilt sind, daß der Außenstehende den Zusammenhang verlieren muß, hervorzuheben. Es ist dann zu hoffen, daß sich aus diesen und anderen Arbeiten, welche verwandten Zielen zustreben (— ich möchte noch diejenigen von *Cohnheim*[2]), *E. Zunz*[3]), *Brugsch*[4]), *A. Scheunert*[5]) und *K. Glässner*[6]) besonders hervorheben —) allmählich ein abgerundetes Bild des Eiweißabbaues im Darme in seinen einzelnen Phasen gestalten wird[7]).

Schlußfolgerungen.

Wenn wir jetzt zum Schlusse noch einen Rückblick auf den

1) Vgl. auch E. London und C. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 346 (1910). L. Popielski, ibid. **71**, 186 (1911).

2) R. Baumstark und O. Cohnheim (Physiol. Inst. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 477, 483 (1910).

3) E. Zunz, Bulletin de l'Acad. roy. de méd. de Belgique **30**, Avril 1910; vgl. dort die **Literatur** und den Hinweis auf die zahlreichen älteren einschlägigen Arbeiten des Autors.

4) Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 326 (1909).

5) A. Scheunert, Pflügers Arch. **121**, 169 (1908); **139**, 131 (1911); **141**, 411 (1911).

6) K. Glässner (Klinik F. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. klin. Med. **52**, 361 (1904).

7) Vgl. auch V. Lieblein (Prag), Zeitschr. f. Heilk., Abt. f. Chirurgie (1906). F. Keller, Inaug.-Diss., Breslau 1909, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 616 (1909).

langen Weg werfen, der hinter uns liegt, sehen wir als Reingewinn eines unendlichen Aufwandes von Mühe und experimenteller Arbeit die Erkenntnis, daß durch die Zusammenwirkung von Pepsin, Trypsin und Erepsin das Eiweiß im Darme wirklich bis zu seinen letzten Bruchstücken abgebaut werden kann, und daß ein Gemenge dieser Bruchstücke nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ und nach jeder Richtung hin dem in intaktem Zustande zugeführtem Eiweiß gleichwertig ist. Damit ist einiges erreicht, aber lange noch nicht alles. *Abderhalden* hebt sehr mit Recht hervor, »daß es zur Zeit ganz unmöglich sei, aus der Untersuchung des Darminhaltes bestimmte Schlüsse auf den Grad des Abbaues der Nahrungsstoffe zu ziehen, weil wir ja neben den vollständig zerlegten Produkten auch noch die Vorstufen antreffen müssen«. Auch betont er ausdrücklich, »man dürfe aus dem Befunde, daß ein vollständiges Gemisch von Aminosäuren genügt, um den Eiweißstoffwechsel nach allen Richtungen hin wochen- und monatelang aufrecht zu erhalten, nicht ohne weiteres schließen, daß nun unbedingt normalerweise bei der Verdauung im Magendarmkanal der Abbau des Eiweißes ausschließlich bis zu Aminosäuren führt«[1]). Wir verlieren die Bruchstücke des Proteinmoleküles bei ihrem Übertritte aus dem Darme in das Blut tatsächlich aus den Augen. Die Anhäufung von Albumosen oder von Aminosäuren im Blute eines verdauenden Individuums unter durchaus normalen und physiologischen Verhältnissen ist weder zweifellos festgestellt noch definitiv widerlegt worden. Es hat unter diesen Verhältnissen sicherlich einiges für sich, eine Eiweißregeneration in der Darmwand zu vermuten. Doch erscheint es, soweit ich die Frage übersehe, auch keineswegs unwahrscheinlich, daß die kleinsten oder aber größere Bruchstücke des Eiweißmoleküls in den Blutstrom gelangen, von diesem den Organen zugeführt und erst dort je nach Bedarf weiter verarbeitet werden, und zwar entweder im Sinne der Kondensation zu neuen Eiweißmolekülen, oder im Sinne des Abbaues, der

1) E. Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. S. 53 u. 71, Berlin, J. Springer 1912; vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 382 (1912).

schließlich bis zu den Endprodukten (Ammoniak, Kohlensäure und Wasser) führen kann.

Wir haben durch die biologischen Serumreaktionen (Präzipitinreaktionen u. dgl.) erfahren, mit welch unendlicher Mannigfaltigkeit und Spezifizität der Proteinsubstanzen die Natur arbeitet. Abgesehen davon, daß jedes Individuum in seinen Säften und Organen eine außerordentlich große Zahl von chemisch verschiedenen Eiweißarten einschließt, haben wir allen Grund, anzunehmen, daß schwerlich zwei verschiedene Tiergattungen identische Eiweißkörper beherbergen.

Diese ungeheure Mannigfaltigkeit wird uns verständlich, wenn wir uns die ebenso ungeheuere Zahl von Variationen vergegenwärtigen, zu denen sich die zahlreichen Mosaiksteine des Eiweißmoleküls kombinieren können. Daß aber ein Individuum, trotzdem es die allerverschiedensten Proteinsubstanzen mit seiner Nahrung aufnimmt, stets und unter allen Umständen und sein ganzes Leben lang die Spezifizität seiner körpereigenen Eiweißkörper in allerstrengster Weise zu wahren vermag, kann ich nur so verstehen und begreifen, daß ich mir vorstelle, jeder Eiweißkörper der Nahrung werde vor der Assimilation sehr wahrscheinlich bis zu den Aminosäuren desintegriert. Doch ist das eine durchaus subjektive Meinung, die ich Sie nur als solche hinzunehmen bitte. Schließlich kann ja jeder Mensch nur mit seinem eigenen Kopfe denken.

XXIX. Vorlesung.

Proteolytische und peptolytische Organfermente.

Nachdem wir uns in den letzten Vorlesungen mit den Vorgängen der Eiweißverdauung im Magen und im Darme beschäftigt haben und uns in den nächsten Vorlesungen mit den Schicksalen der letzten stickstoffhaltigen Bruchstücke des Eiweißmoleküles im intermediären Stoffwechsel beschäftigen werden, möchte ich die heutige Vortragsstunde den eiweißverdauenden Organfermenten widmen. So mag denn die Betrachtung jener geheimnisvollen Vorgänge, die man unter dem Schlagworte »Autolyse« zusammenzufassen pflegt, dazu dienen, die große Lücke teilweise auszufüllen oder, richtiger gesagt, zu maskieren, welche sich zwischen die beiden Phasen der Stoffwechselvorgänge schiebt. Ich sagte Ihnen, daß wir die Bruchstücke des Eiweißmoleküles in demselben Momente aus den Augen verlieren, wo sich die Resorption derselben durch die Darmwand vollzieht und erst, wenn die Endprodukte des Stoffwechsels sich anschicken, den Körper zu verlassen, vermögen wir ihre Spur wieder aufzufinden. Was dazwischen liegt, ist das unerforschte, in tiefes Dunkel gehüllte Gebiet des intermediären Stoffwechsels. Gerade die Hoffnung, einen Ausschnitt desselben von einem Punkte aus wie mit dem Lichtkegel einer Projektionslampe beleuchten zu können, war es, welche dem Studium der Autolyseerscheinungen sein besonderes Interesse geliehen hat. Sind auch diese Hoffnungen, vorläufig wenigstens, kaum in Erfüllung gegangen, so ist all dieses rätselhafte Geschehen doch immerhin interessant genug, um eine Weile unsere Aufmerksamkeit festhalten zu können.

Bereits im Jahre 1890 hat *Ernst Salkowski* die Vorgänge postmortaler Selbstverdauung (»Autodigestion«) in tierischen Geweben beschrieben. Er bemerkte, daß z. B. in einem in Chloroformwasser

suspendierten Organbrei Selbstverdauungsvorgänge sich vollziehen, bei denen koagulable Eiweißkörper verschwinden und deren Bruchstücken Platz machen. Doch erst seitdem, zehn Jahre später, *Martin Jacoby*[1]) im Laboratorium *Hofmeisters* die Beziehung derartiger Erscheinungen zu verschiedenen physiologischen und pathologischen Vorgängen genauer untersucht hatte, sind dieselben Gegenstand allgemeinerer Aufmerksamkeit geworden. Seit dieser Zeit ist die »Autolyse« (— diese von *Jacoby* eingeführte Bezeichnung hat sich inzwischen vollkommen eingebürgert —) nicht mehr vom physiologisch-pathologischen Forschungsrepertoire verschwunden. Wir wollen jetzt den Versuch machen, uns in möglichst sachlicher Weise darüber Klarheit zu verschaffen, was dabei eigentlich »herausgekommen« ist.

Die Autolyse ein komplexer Vorgang.

Wir müssen uns vergegenwärtigen, daß die Vorgänge der Selbstverdauung schon deswegen von recht verwickelter Natur sind, weil es sich hier nicht etwa um Wirkungsäußerungen eines einzelnen Enzymes, vielmehr zahlreicher Fermente handelt; wir sehen dabei die eiweißspaltenden »Tryptasen« gleichzeitig mit »Erepsinen« (welche die größeren Bruchstücke des Proteinmoleküles gänzlich zertrümmern), mit »Arginasen«, mit ammoniakabspaltenden »Desamidasen«, mit nukleinspaltenden »Nukleasen«, mit den geheimnisvollen »Oxydasen« und sicherlich noch vielen anderen Fermenten, von denen wir noch nicht einmal den Namen wissen, an der Arbeit. Wir dürfen uns also auch nicht weiter darüber wundern, daß wir bei der Untersuchung von Autolysegemengen eine ziemlich »gemischte Gesellschaft« vorfinden: neben den typischen Spaltungsprodukten der Eiweißkörper und Nukleinsäuren und neben Derivaten derselben (wie z. B. dem Guanidin, dem Tetramethylendiamin und der Aminobuttersäure) treffen wir da auch noch verschiedene Produkte (wie Milchsäure, Bernsteinsäure, flüchtige Fettsäuren) an, deren Herkunft keineswegs eindeutig erscheint[2]).

1) M. Jacoby (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149, 174 (1900).

2) Vgl. A. Magnus-Levy (Hofmeisters Beitr. **2**, 261 (1902). S. Isaak (Labor. F. Hofmeister), Inaug.-Diss., Straßburg 1904. M. Schenk (Physiol. Inst. Marburg), Wochenschr. f. Brauerei 1905,

Schwierigkeit der Antisepsis bei Autolyseversuchen.

Dazu gesellt sich aber noch eine sehr große Schwierigkeit, nämlich die, bei Versuchen dieser Art die Antisepsis zu wahren. Man hat diese Schwierigkeit erst im Laufe der letzten Jahre, namentlich dank den Bemühungen *Salkowski*s und seiner Schüler[1]), einigermaßen kennen und überwinden gelernt. Wird z. B. ein Organ in sehr feiner Verteilung in einem gleichzeitig mit Chloroform und Toluol wirklich gesättigten Medium der Selbstverdauung überlassen, so darf man wohl darauf rechnen, den unerbetenen Besuch der Bazillen fernzuhalten. Man hat das aber keineswegs immer so genau genommen und war vielfach in der Meinung befangen, daß, wenn man einem dicken Organbrei einige Tropfen Toluol oder einige Thymolstückchen zugesetzt hat, man ihn dann ruhig für einige Monate in den Brutofen stellen dürfe und daß durch einen solchen symbolischen Akt (denn viel anders war das wirklich nicht) die Gefahr einer Bakterieninvasion mit Sicherheit und für alle Zeiten beseitigt sei. Daß unter solchen Bedingungen die »Entdeckungen« in der Literatur ebenso fröhlich gediehen und sich vermehrten, wie die Mikroorganismen in den zugehörigen Töpfen und Büchsen, ist einleuchtend. Aber auch dort, wo man derartige grobe Versuchsfehler zu vermeiden wußte, kam man sicherlich vielfach mit Mikroorganismen in Konflikt. So hat z. B. *H. C. Jackson*[2]) darauf aufmerksam gemacht, daß auch mit der größten Vorsicht frisch entnommene Hundelebern meist nicht absolut steril sind, sondern einen anaëroben, dem Heubazillus ähnlichen, nicht auf den gewöhnlichen Nährböden, wohl aber auf »sterilen« Organen wachsenden Mikroorganismus enthalten. *Jackson* ist der Meinung, daß das Auftreten von Milchsäure, Bernsteinsäure, Buttersäure, Wasserstoff und Schwefelwasserstoff, wie es z. B. *Magnus-Levy* bei der »aseptischen« Autolyse beobachtet und zu der Entstehung von Kohlehydraten und Fetten im Organismus in Beziehung gebracht hat, auf der Gegenwart von Mikroorganismen in den Autolysegemengen beruhte. So sehen

---

Nr. 16, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 519 (1905). P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 393 (1904); Amer. Journ. of Physiol. **11**, 437 (1904); **12**, 276 (1904).

1) E. Salkowski, Yoshimoto, Kikkoji u. a. Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 109, 1036 (1909).

2) H. C. Jackson, Journ. of Med. Research **21**, 281 (1909).

wir uns denn auch hier vor das unleidliche, an allen Ecken und Enden der Fermentchemie auftauchende Dilemma gestellt: entweder den normalen physiologischen Ablauf der Vorgänge durch die Gegenwart von Desinfektionsmitteln zu stören, welche auch für die Enzyme naturgemäß nicht indifferent sein können; — oder aber die Gefahr einer Bakterieninvasion mit in den Kauf zu nehmen.

Ist die Autolyse die Fortsetzung eines vitalen Vorganges?

Man hätte nun auf diese wenig erquicklichen Dinge sicherlich nicht so viel Mühe und Sorgfalt verwandt, wenn man nicht der Meinung gewesen wäre, hier ein Stück des intermediären Stoffwechsels aus den dunklen Tiefen des lebenden Organismus hinter die durchsichtige Wand des Reagensglases übertragen zu können. Man hat also in den Erscheinungen postmortaler Selbstverdauung die Fortsetzung eines normalen vitalen Vorganges, nämlich des physiologischen Eiweißabbaues in der lebenden Zelle sehen wollen. Wir müssen uns zunächst Klarheit darüber zu verschaffen suchen, ob eine derartige Auffassung berechtigt ist oder nicht[1]).

Wir müssen zugestehen, daß man autolytische Organfermente im Tier- und Pflanzenreich in allgemeiner Verbreitung so ziemlich überall dort angetroffen hat, wo man darnach zu fahnden sich die Mühe nahm: bei den niedersten ebensowohl wie bei den höchsten Lebewesen. Man hat dabei Fermente, die am besten bei saurer oder aber bei alkalischer Reaktion wirken (α- und β-Proteasen nach *Hedin* und *Rowland*) unterschieden. *Vernon* bringt »Erepsine« in Gegensatz zu anderen Proteasen und versucht es, die relative Enzymmenge in Gewebsextrakten mit Hilfe der Biuretprobe kolorimetrisch zu schätzen (und zwar unter der Voraussetzung, daß die Zeit, welche erforderlich ist, um eine bestimmte Menge einer Standardlösung von *Witte*schem Pepton bis zum Verschwinden der Biuretreaktion abzubauen, der Menge des vorhandenen Fermentes umgekehrt proportional sei). Beim Vergleiche verschiedener Organe fand *Vernon* die Duodenalschleim-

1) **Literatur über die physiologische Bedeutung autolytischer Vorgänge:** M. Jacoby, Ergebn. d. Physiol. **1**, 225—229 (1902) und Handb. d. Biochem. **2**[I], 175—182 (1910). E. Salkowski, Deutsche Klinik **11**, 147—182 (1907). H. M. Vernon (Oxford), Ergebn. d. Physiol. **9**, 147—158 (1910). J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. **3**[I], 180—181 (1910). C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl., S. 242—252 (1910).

haut am reichsten an Erepsin, die unteren Darmpartien erepsinärmer; von den anderen Organen zeigte die Niere den höchsten Fermentgehalt.

Sie sehen, daß es schon deswegen schwer angeht, alle Beobachtungen über Autolyse sozusagen unter einen Hut zu bringen, weil es sich dabei um einen höchst komplizierten chemischen Vorgang handelt. Ich glaube es daher auch als einen Fortschritt begrüßen zu dürfen, daß *R. L. Benson* und *H. G. Wells*[1]) eine Methode ausgearbeitet haben, um den Fortgang autolytischer Prozesse nicht mehr ausschließlich nach der Zunahme koagulablen Stickstoffes oder dem Verschwinden der Biuretreaktion, vielmehr auf physikalisch-chemischem Wege kontinuierlich zu verfolgen, nämlich durch Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen des Autolysates.

Die ganze Auffassung der physiologischen Bedeutung der autolytischen Fermente hängt nun, strenge genommen an dem Nachweise, daß die Steigerung der »physiologischen Aktivität« der Organe mit einer Steigerung des ihnen innewohnenden autolytischen Vermögens irgendwie zusammenhängt. Wenn wir nun (—die Berechtigung einer solchen Fragestellung vorläufig angenommen —) uns klar zu machen versuchen, wie denn das hier vorliegende Tatsachenmaterial eigentlich beschaffen ist, so staunen wir über die Dürftigkeit derselben. Man kann einige Beobachtungen aus *Hofmeister*s Laboratorium hier anführen. Die Wahrnehmung, daß die Autolyse in den Geweben lebensschwacher Kinder (gemessen an der Zunahme des nicht koagulablen Stickstoffes) träger verläuft, als in denjenigen normaler Individuen[2]) und daß die autolytische Tätigkeit in einer funktionierenden Milchdrüse lebhafter ist, als in einer ruhenden[3]) (vgl. Bd. I, S. 361), wäre hier zu nenuen; ferner gehören einige Beobachtungen *Vernons*[4]) hierher: Die Durchschnittsmenge »Erepsin« in einem Gewebe soll fast konstant und von der Diät ziemlich unabhängig sein, dagegen

1) R. L. Benson und H. G. Wells, Journ. of biol. Chem. **8**, 61 (1910).
2) E. Schlesinger (Labor. F. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **4**, 87 (1903).
3) P. Hildebrandt (Labor. F. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **5**, 463 (1904).
4) l. c.

mit der funktionellen Tätigkeit variieren; in den fötalen Geweben auf ein Minimum reduziert, nimmt der Erepsingehalt angeblich mit der Entwicklung der Tiere rasch zu, um kurze Zeit nach der Geburt sein Maximum zu erreichen. Man hat ferner behauptet, daß der vermehrte Eiweißzerfall, der durch Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen[1]) ausgelöst wird, sich auch in einer Steigerung der postmortalen Autolyse offenbart; doch sind die betreffenden Angaben nicht ohne Widerspruch geblieben. Auch ist es nicht gelungen, die Autolyse durch Zusatz von Schilddrüsensubstanz direkt zu steigern (vgl. Bd. I, S. 450). Man hat ferner gefunden, daß die Autolyse bei Tieren, die vor dem Tode gehungert haben, bedeutend lebhafter ist, als bei gutgefütterten Individuen[2]). Man könnte daraus folgern, dies sei eine Folge der sich im Hunger in erhöhtem Maße vollziehenden Gewebseinschmelzung; ebenso berechtigt wäre aber vielleicht die gegenteilige Auffassung, daß nämlich die »funktionelle Aktivität« der Organe im Hunger herabgesetzt, während der Verdauungstätigkeit aber gesteigert sei, wie denn auch *Vernon* die Herabsetzung des Erepsingehaltes in den Organen von winterschlafenden Tieren sowie von durch Krankheiten herabgekommenen Individuen mit besonderer Genugtuung feststellt[3]).

Es sind verschiedene Einwände gegen die physiologische, sozusagen vitale Bedeutung der Autolyse geltend gemacht worden. So hat man angeführt, die Autolyse könne nicht die direkte Fortsetzung eines vitalen Vorganges sein, weil sie nicht unmittelbar nach dem Tode, sondern nach einem Latenzstadium von mehreren Stunden einsetzt[4]). Auch hat man den autolytischen Fermenten ihre Vorliebe für die saure Reaktion zum Vorwurfe gemacht[5]); (dem gegenüber ist allerdings gezeigt worden, daß

1) Vgl. G. Bayer (Labor. M. Löwit, Innsbruck), Sitzungsbericht d. Wiener Akad. **118**^{III}, 181 (1909).

2) J. E. Lane-Claypon und S. B. Schryver, Journ. of Physiol. **31**, 169 (1904).

3) H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **33**, 81 (1905).

4) Lane-Claypon und Schryver, l. c.

5) H. Wiener (Labor. J. Pohl, Prag), Zentralbl. f. Physiol. **19**, 349 (1905).

auch bei der natürlichen Reaktion des Blutes und der Organsäfte autolytische Vorgänge sich abspielen können)[1]). In einer im Laboratorium von *Julius Pohl*[2]) ausgeführten Arbeit ist darauf hingewiesen worden, daß das Allantoin, welches bei der Autolyse der Hundeleber[3]) in reichlichem Maße auftritt und für das dem Hundeorganismus jedes Zerstörungsvermögen mangelt, dennoch unter den normalen Ausscheidungsprodukten desselben ganz in den Hintergrund tritt. (Dazu ist nun allerdings zu bemerken, daß, wenn die Autolyse ein getreues Abbild der vitalen Vorgänge bieten würde, man allerdings die normale Ausscheidung des Allantoins als eines Produktes derselben erwarten müßte; die Autolyse könnte aber immerhin eine Komponente eines vitalen Vorganges sein, ohne daß deswegen, wenn andere Komponenten, vor allem die vitalen Oxydationen mangeln, Autolyse und Lebensvorgänge notwendigerweise zu denselben Endprodukten führen müßten.) Der neugierigen Frage gegenüber, warum denn eigentlich, wenn die Autolyse sich bereits während des Lebens vollzieht, die Zellen nicht schon bei Lebzeiten verdaut werden, sind auch hier wiederum die Antifermente, die Schutzstoffe des Serums, die Alkaleszensverhältnisse u. dgl. herangeholt worden, kurz das ganze Arsenal von problematischen Begriffen, mit denen man, wie ich Ihnen schon früher erzählt habe, sich vergebens bemüht hat, unsere Unkenntnis der Tatsache, weswegen der Magen, der Darm und das Pankreas sich nicht selber verdauen müssen, zu maskieren.

Desamidierende Organfermente.

Kurz und gut, Sie sehen, daß wir uns hier in einer recht unerquicklichen Nebelatmosphäre befinden, in der ich Sie nicht länger, als durchaus nötig, festhalten möchte. Bevor ich Sie aber aus derselben zu etwas lichteren Regionen herausgeleiten darf, möchte ich noch Ihre Geduld für einen Augenblick in Angelegenheiten der »desamidierenden Fermente« in Anspruch nehmen.

---

1) J. Baer und A. Loeb, Arch. f. exper. Pathol. **53**, 1 (1905). A. v. Drjewecki, Biochem. Zeitschr. **1**, 229 (1906). Preti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 485 (1907).

2) R. Poduschka (Labor. J. Pohl, Prag), Arch. f. exper. Pathol. **44**, 59 (1900).

3) Borrissow (Labor. Baumann), Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 499 (1904).

Wie *Martin Jacoby*[1]) seinerzeit in *Hofmeisters* Laboratorium gefunden hat, wird bei der autolytischen Spaltung von Gewebseiweißkörpern ein viel reichlicheres Auftreten von Ammoniak (bzw. von lockerem Stickstoff, der durch Hydrolyse als Ammoniak abgespalten wird) beobachtet, als bei der Säurehydrolyse. Sodann hat *Sigmund Lang*[2]) in demselben Laboratorium die autolytische Ammoniakabspaltung sowohl aus Säureamiden (wie Asparagin $COOH - CH_2 - CH \cdot NH_2 - CONH_2$ und Glutamin) als auch aus Aminosäuren festgestellt. Nun weiß man ja, daß die Desamidierung der ersteren sich nach dem Schema $R \cdot CONH_2 + H_2O = R \cdot COOH + NH_3$ bereits bei der Alkalihydrolyse mit der größten Leichtigkeit vollzieht. Ich habe, als ich (gemeinsam mit *M. Friedmann*) die autolytische Asparaginspaltung verschiedener tierischer Gewebe quantitativ verglich, eine solche niemals vermißt[3]). In Pflanzenorganen, welche reichlich Säureamide enthalten, ist die Verbreitung amidspaltender Fermente durch zahlreiche Untersuchungen sichergestellt worden[4]). Interessanter jedoch, als diese Art von Enzymen sind die Desamidasen, welche den festgebundenen, gegen die Einwirkung kochender, rauchender Salzsäure durchaus widerstandsfähigen Stickstoff einer Aminosäure abzusprengen vermögen. Ebenso wie Hefe oder Schimmelpilze aus Aminosäuren Ammoniak abzuspalten und dieselben nach dem Schema

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O = NH_3 + \begin{matrix} R.OH \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

in Oxyfettsäuren umzuwandeln vermögen[5]), können sich ähnliche Umwandlungen anscheinend auch bei der Autolyse tierischer Organe vollziehen[6]). *Cohnheim* hat eine derartige Desamidierung

1) M. Jacoby (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149 (1900).

2) S. Lang (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **5**, 320 (1904).

3) O. v. Fürth und M. Friedmann, Biochem. Zeitschr. **26**, 435 (1910).

4) K. Shibata, N. Castoro, H. Pringsheim, W. Butkewitsch, A. Kiesel. **Literatur:** O. v. Fürth und M. Friedmann, l. c.

5) H. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. **12**, 15 (1908).

6) S. Lang, l. c. O. Schumm, Hofmeisters Beitr. **7**, 175 (1906). F. Simon (Labor. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 65 (1910). W. Lindemann (Physiol. Inst. Halle), Zeitschr. f. Biol. **55**, 36 (1910).

bei dem Durchtritte von Aminosäuren durch die lebende resorbierende Darmwand von Fischen beobachtet[1]), was an ältere und neuere Angaben über den vermehrten Ammoniakgehalt des aus dem Darme abströmenden Pfortaderblutes erinnert. Ich habe bei meinen vorerwähnten Autolyseversuchen die Menge des aus Asparagin bei der Autolyse mit Darmschleimhaut abgespaltenen Ammoniaks einige Male so groß gefunden, daß dieselbe durch den darin enthaltenen lockeren Amidstickstoff nicht gedeckt war, man vielmehr eine teilweise Abspaltung festgebundenen Aminosäurestickstoffes annehmen mußte. Ich will Ihnen aber das offenherzige Bekenntnis ablegen, daß mir späterhin das vielleicht übertriebene Bedenken, es könnten, trotz aller üblicher Vorsichtsmaßregeln, doch vielleicht Mikroorganismen mit im Spiele gewesen sein, die Freude an diesen und ähnlichen Befunden gründlich verdorben hat.

Bedeutung der Autolyse für pathologische Vorgänge verschiedener Art.

Wie Sie sehen, ist die Frage der Bedeutung der Autolyse für physiologische Vorgänge durchaus ungeklärt. Nach dem unbehaglichen Gefühle des Wandelns über den schwankenden Grund eines Moorlandes empfinden wir festen Boden unter unseren Füßen doppelt dankbar und einen solchen betreten wir, sobald wir uns der Frage der Bedeutung der Autolyse für pathologische Prozesse zuwenden.

Ein wichtiges Beispiel eines sich offenbar bereits im lebenden Körper vollziehenden autolytischen Vorganges haben wir durch *Martin Jacoby*s Untersuchungen im Verhalten der Leber bei der Phosphorvergiftung[2]) kennen gelernt und ganz ähnliches gilt offenbar für die (der Phosphorintoxikation in ihren Erscheinungen so ähnliche) akute gelbe Leberatrophie[3]). Bei beiden Vorgängen gewinnt man den Eindruck, daß ein toxisches Agens

---

1) O. Cohnheim und F. Makita (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 189 (1909). O. Cohnheim, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., math.-naturw. Klasse, **1911**, 30. Abh.

2) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 174 (1900). O. Porges und E. Przibram, Arch. f. exper. Pathol. **59**, 20 (1908).

3) C. Neuberg und P. F. Richter, Deutsche med. Wochenschr. **1904**, Nr. 14. A. E. Taylor, Journ. of Med. Research. **8**, 424 (1902); Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 580 (1902). H. G. Wells, Journ. of exper. Med. **9**, 627 (1907).

die Leberzellen in ihrer Vitalität geschädigt habe und daß die autolytischen Fermente nun freie Hand bekommen, um »das Totengräberwerk zu vollführen« (vgl Bd. I, S. 558). Es scheint, daß dabei die Eiweißkörper an basischen Bestandteilen (insbesondere an Arginin) verarmen[1]) und man hat dies so gedeutet, daß der basische Anteil des Proteinmoleküls relativ beweglich ist und beim Zerfalle des letzteren schneller verloren geht[2]). Schreitet der Abbau dann weiter fort, so können die letzten Bruchstücke, die Aminosäuren, in solcher Menge in den Kreislauf gelangen, daß ihre Anhäufung im Blute und ihre Ausscheidung durch den Harn höchst auffällig wird. Die Steigerung der Autolyse ist bei derartigen Vorgängen sicherlich nicht auf die Leber beschränkt, wenngleich sie dort am auffälligsten zu Tage tritt. So hat man Veränderungen der Blutbeschaffenheit bei der Phosphorvergiftung (Abnahme des Fibrinogens und der Blutgerinnbarkeit) mit autolytischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht. *P. Saxl* hat im Wiener physiologischen Institute den Nachweis erbracht, daß gelber Phosphor, auch wenn er mit abgestorbenen Organen in Berührung gebracht wird, die Autolyse steigert und, indem er dadurch ein histologisches Sichtbarwerden schon vorhandenen Fettes bewirkt, das Bild einer scheinbaren »Zellverfettung« hervorruft[3]).

Es gibt sicherlich außer dem Phosphor noch viele andere toxische Agentien, welche die Autolyse zu steigern vermögen. So fand *H. G. Wells*[4]) weitgehende autolytische Veränderungen in der Leber eines an Chloroformvergiftung gestorbenen Mannes. Es wird uns dies durch eine im Laboratorium von *H. H. Meyer* ausgeführte Untersuchung[5]) verständlich, aus der

---

1) A. Kossel, Berliner klin. Wochenschr. **1904**, 1065. A. J. Wakeman (Labor. von Kossel, Heidelberg und Herter, New York), Journ. of exper. Med. **7**, 292 (1905). H. G. Wells, l. c.

2) J. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **1**, 161 (1906).

3) P. Saxl, Hofmeisters Beitr. **10**, 447 (1907) (ausgef. u. Leit. von O. v. Fürth im physiol. Inst. d. Wiener Univ.).

4) H. G. Wells (Chicago), Journ. of biol. Chem. **5**, 129 (1909).

5) R. Chiari (Labor. H. H. Meyer, Wien), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 255 (1909).

hervorgeht, daß die verschiedensten Narkotika in flüssigem und dampfförmigem Zustande die Organautolyse zu beschleunigen und zu verstärken vermögen; es hängt dies offenbar mit den lipoidlösenden Eigenschaften derartiger Substanzen, welche die Permeabilitätsverhältnisse innerhalb des Protoplasmas weitgehend verändern, zusammen.

Bemerkenswert ist es auch, daß *L. Hess* und *P. Saxl*[1]) die Beobachtung, daß die Organautolyse bei Zusatz von Diphtherie- und Tetanustoxin sowie von Tuberkulin (nach einer Periode der Hemmung) gesteigert erscheint, mit einer Beeinflussung des Eiweißabbaues durch Toxine in Zusammenhang bringen wollten. Eine Erweiterung derartiger Beobachtungen wäre sehr erwünscht, um festzustellen, inwieweit dieselben wirklich mit der Toxinwirkung als solcher, nicht aber mit Nebenumständen zusammenhängen.

Bedeutung der Autolyse für regressive Veränderungen im Organismus.

Damit ist die Bedeutung autolytischer Vorgänge für pathologische Prozesse noch lange nicht erschöpft. *Friedrich v. Müller* hat gemeinsam mit *O. Simon* die Bedeutung der Autolyse für die Verflüssigung und Resorption pneumonischer Exsudate nachgewiesen[2]), und man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß überall dort, wo sich die Resorption von Gewebsteilen, organisierten Exsudaten, Neubildungen, Fibringerinnseln, implantierten Geweben u. dgl. innerhalb des lebenden Organismus vollzieht, die Autolyse eine große Rolle spielt. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit erwähnt (Bd. I, S. 370), daß man Grund hat, auch physiologische Rückbildungsvorgänge, wie die Involution des Uterus im Wochenbette, zu den Vorgängen der Selbstverdauung in Beziehung zu bringen. Es sind dies alles Dinge von so hervorragender praktischer Bedeutung, daß es, im Grunde genommen, erstaunlich scheint, wie wenig man über dieselben weiß.

Wenn sich ausgedehnte autolytische Vorgänge innerhalb

---

1) L. Hess und P. Saxl (Klinik v. Noorden, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **21**, 248 (1908); vgl. auch A. Bárlocco, Pathologica **2**, 195, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 887 (1910).

2) F. Müller, Verh. des 20. Kongr. f. innere Med. **1902**, 192. O. Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 604 (1901).

des lebenden Körpers vollziehen, kann eine Überschwemmung des Körpers mit den autolytischen Verdauungsprodukten die natürliche Folge sein. Von diesem Gesichtspunkte aus ist das Auftreten von Albumosen im Harne nach Lösung pneumonischer Exsudate, bei großen Abszessen, sowie bei Erweichungsvorgängen in Tumoren nicht ohne Interesse. *Ramond*[1]) hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn man in einem Hinterbeine eines Kaninchens durch Umschnürung die Zirkulation für einige Stunden unterbricht, nach Wiederherstellung derselben sich allerhand Störungen bemerkbar machen (Dyspnoe, Pulsbeschleunigung u. dgl.), welche vielleicht darauf bezogen werden können, daß Produkte autolytischer Veränderungen in den Kreislauf gelangen. Es ist sehr wohl möglich, daß die »Autointoxikation« infolge Resorption von Produkten regressiver autolytischer Veränderungen auch in der menschlichen Pathologie eine bedeutsame Rolle spielt, (— ich erinnere Sie nur an das Schlagwort »Resorptionsfieber« —), trotzdem wir darüber wenig Positives wissen. Ich könnte mir z. B. sehr wohl vorstellen, daß es für den Organismus nicht gleichgültig ist, wenn er mit Cholin und gewissen Umwandlungsprodukten desselben (vgl. Bd. I, S. 190), welche bei autolytischer Spaltung der Organlecithide entstehen könnten, überschwemmt wird, (wenngleich wir allerdings andererseits wissen, daß die Verdauungsprodukte dieser letzteren, wenn sie die Darmwand passiert haben, harmlos sind).

Beziehungen zu bakteriellen Vorgängen.

Autolytische Vorgänge dürften weiterhin auch insofern von großer pathologischer Bedeutung sein, als gewisse bakterielle Endotoxine, wie z. B. diejenigen der Typhus- und Choleraerreger, anscheinend erst dann zur Wirkung gelangen, wenn sie beim Zerfalle der Bakterienleiber in Freiheit gesetzt werden. Daß der in *Hofmeisters* Laboratorium beobachteten antibakteriellen und antitoxischen Wirksamkeit von Organautolysaten[2]) (— so wirkt z. B. das Autolysat von Lymphdrüsen dem Tetanustoxin gegenüber entgiftend —), einige Bedeutung zukommt, scheint mir sehr wahrscheinlich.

1) F. Ramond, Journ. de Physiol. **10**, 1052 (1908).

2) Conradi, Hofmeisters Beitr. **1**, 193 (1901). L. Blum, ibid. **5**, 142 (1904).

Proteolytische Leukozytenfermente.

Man hat im Laufe der letzten Jahre einer besonderen Art der autolytischen Fermente, nämlich den proteolytischen Leukozytenfermenten und ihrer Beziehung zu Eiterungsvorgängen mit Recht besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Art, wie bei diesen letzteren die Gewebseinschmelzung fortschreitet und die, schon für den Laien auffällige, »fressende« Wirkung des Eiters benachbarten Geweben gegenüber mußte den Gedanken an eine Mitbeteiligung fermentativer Prozesse zweifellos nahelegen. Tatsächlich könnten bei einem Eiterungsvorgange die verdauenden Fermente der Leukozyten, der Bakterien, des Blutplasmas sowie der zerfallenden Gewebszellen im Spiele sein[1]). Die Bedeutung der einzelnen Faktoren wird natürlich schwer abzugrenzen sein. So soll angeblich die (im Vergleiche zu Streptokokken) größere Neigung von Staphylokokkeninfektionen, in Eiterung übergehen, mit einer geringeren proteolytischen Wirksamkeit der ersteren zusammenhängen[2]). Anscheinend nicht mit Unrecht wird den weißen Blutkörperchen eine besondere intensive verdauende Kraft zugeschrieben. Dabei sollen die polynukleären Leukozyten den mononukleären überlegen sein, die Lymphozyten dagegen kaum eine proteolytische Wirksamkeit entfalten[3]). Der Gehalt von Organen und Körperflüssigkeiten an proteolytischen Enzymen ist nach den Untersuchungen *Jochmanns* u. a. in hohem Grade von ihrem Leukozytengehalte abhängig. So soll Lymphdrüsengewebe, Milz, Knochenmark, ebenso wie das Blut bei myeloider Leukämie, das Gewebe tuberkulöser Drüsen bei Mischinfektionen und Kokkeneiter beim Verweilen auf einer Löfflerplatte im Brutschranke seine verdauende Kraft durch Dellenbildung offenbaren. Dagegen soll normales Lymphdrüsengewebe, ebenso wie solches bei lymphatischer Leukämie und rein tuberkulöser Eiter unwirksam sein.

---

1) Vgl. H. G. Wells, Chemical Pathology, S. 93 (1907).

2) Knapp, Zeitschr. f. Heilk. (Chirurgie) **23,** 236 (1902).

3) **Literatur über Leukoproteasen und Antileukoproteasen:** C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl., S. 216—221 (1910); vgl. insbesondere die Arbeiten von Opie und Barker, Jochmann und Müller und ihren Mitarbeitern (Ziegler, Lockemann, Kantarowitsch, Kolaczek), sowie auch: M. Fiessinger und P. L. Marie, Journ. de Physiol. **11,** 613 (1909).

Man hat der in schwach alkalischer Lösung wirksamen typischen Leukoprotease ein in saurer Lösung wirksames Ferment der Mononukleären gegenüberstellen wollen. Man hat sich ferner bemüht, das Ferment durch Fällung des Autolysates von Eiter, Milz, Knochenmark u. dgl. mit Alkohol, Lösen des Niederschlages in verdünntem Glycerin u. dgl. »darzustellen« und vom Trypsin zu unterscheiden. Man hat sogar versucht, das proteolytische Leukozytenferment »quantitativ zu bestimmen«, indem man die weißen Blutzellen aus Natriumzitratblut abzentrifugierte, in Wasser in Lösung brachte, ihr Ferment auf eine Kaseinlösung einwirken ließ und das Verschwinden des Kaseins mit Hilfe eines spezifisch präzipitierenden Serums nachwies[1]). Ich brauche wohl nicht besonders auf die große Unsicherheit hinzuweisen, die allen derartigen Versuchen naturgemäß innewohnt.

Noch einige Worte über das Thema der Antileukoproteasen. Wenn man der Meinung war, das Wesen der eitrigen Gewebseinschmelzung hänge mit der verdauenden Tätigkeit der Leukoproteasen zusammen, so war es schließlich nur logisch, wenn man sich der Hoffnung hingab, man könnte Eiterungen durch das Antiferment der Leukoprotease, bzw. durch das »normale Antiferment« des Blutserums bekämpfen. Da nach *Jochmann* die Antileukoprotease mit dem Antitrypsin identisch oder ihm zum mindesten sehr ähnlich sein sollte, hat man versucht, Eiterungen durch Antitrypsinbehandlung zu bekämpfen[2]). Ich hatte schon früher Gelegenheit, auf die mehr als problematische Natur der »Antitrypsine« hinzuweisen (Bd. I, S. 560) und es macht mir nicht den Eindruck, als ob die praktischen Resultate der Antitrypsinbehandlung so glänzend gewesen wären, daß sie alle theoretischen Zweifel einfach über den Haufen geworfen hätten.

Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren.

Wenn also auch das Bemühen, autolytische Vorgänge, die sich innerhalb des lebenden Körpers vollziehen, zu beeinflussen, gerade im Falle der Abszeßbehandlung einstweilen keine glänzenden Erfolge zu verzeichnen hat, so verdienen angesichts der zweifellosen Bedeutung autolytischer Prozesse für alles, was mit

1) M. Franke (Lemberg), Wiener klin. Wochenschr. **1910**, Nr. 33.
2) Vgl. Jochmann und W. Bätzner, Münchener med. Wochenschr. **1908**, 2473. R. Chiarolanza, Med. Naturw. Arch. **2**, Nr. 1 (1909).

Gewebsresorption u. dgl. zusammenhängt (s. o.), die Studien über die Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren schon von praktischen Gesichtspunkten aus unser volles Interesse. Ich will versuchen, aus der Fülle einschlägiger Literatur[1]) dasjenige was mir für uns am interessantesten scheint, ganz kurz hervorzuheben.

Wir erfahren, daß die Autolyse, welche auch bei der natürlichen Reaktion der tierischen Säfte einsetzen kann, durch geringe Mengen von Säure und sogar auch schon durch eine so schwache Säure, wie es die Kohlensäure ist, ganz erheblich verstärkt wird[2]). Es ergibt sich daraus die Folgerung, daß sich die Autolyse in einem Abhängigkeitsverhältnisse von der intravitalen und postmortalen Säureanhäufung in den Geweben befindet; so soll z. B. die geringfügige Autolyse embryonaler Organe mit dem geringen Säurebildungsvermögen solcher zusammenhängen[3]). Es ist der Gedanke geäußert worden, der vermehrte Gewebseiweißzerfall bei asphyktischen Zuständen könnte mit einer gesteigerten Autolyse infolge von Kohlensäureanhäufung zusammenhängen[4]). Da das Blutserum[5]) eine hemmende Wirkung auf die Autolyse ausübt (— welche Wirkung übrigens durchaus nicht spezifisch ist, vielmehr auch anderen Kolloiden, wie dem Eiereiweis und der Gelatine zukommt —)[6]), könnte man daran denken, daß auch dieser Faktor in den Gewebseiweißzerfall regulierend eingreift. Vergessen Sie aber, bitte, ja nicht, daß der Zusammenhang zwischen diesem letzteren und der Autolyse einstweilen ein durchaus hypothetischer ist.

---

1) **Literatur über Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren:** C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl., S. 245—246 (1910).

2) Vgl. S. Arinkin (Labor. Salkowski, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 192 (1907). S. Yoshimoto, ibid. **58**, 341 (1909).

3) L. B. Mendel und C. S. Leavenworth, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 69 (1908).

4) L. Bellazzi (Labor. Ascoli, Pavia), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 389 (1908).

5) J. Baer, Arch. f. exper. Pathol. **56**, 68 (1906).

6) W. T. Longcope, Journ. of med. Research. **18**, 45 (1908).

Man hat weiterhin gefunden, daß die Erdalkalimetalle[1]) die Autolyse fördern, ebenso, wie schon erwähnt, der Phosphor; das Arsen[2]) dagegen, ebenso wie das Chinin[3]) und sehr viele andere Gifte äußerten zum mindesten in etwas größeren Mengen eine hemmende Wirkung. Manche Gifte scheinen in sehr kleinen Mengen fördernd, in größeren dagegen hemmend zu wirken.

Sehr beachtenswert scheint mir die (durch die Beobachtungen von *Ascoli* in Pavia und seiner Mitarbeiter festgestellte) autolysefördernde Wirkung von kolloidalen Metallen zu sein[4]). Kürzlich hat eine Mitteilung von *C. Neuberg* und *Caspari* großes Aufsehen erregt, welche über Erfolge berichtet haben, die bei der Behandlung des Mäusekrebses mit kolloidalen Schwermetallen erzielt worden sind. Es wurde so eine auffallend schnelle Erweichung und Verflüssigung von Geschwulstmassen erzielt und in einer Reihe von Fällen eine wirkliche Geschwulstzerstörung anscheinend ohne Lebensgefährdung der Versuchstiere herbeigeführt (vgl. Bd. I, S. 555ff.). Wir wollen uns die Freude an diesem schönen Erfolge nicht durch die Erkenntnis verderben lassen, daß die Mäusekarzinome ganz unvergleichlich gutartiger sind, als derartige Neoplasmen beim Menschen, (wie sich denn auch *Wassermann*, als er kürzlich über ähnliche, im Tierversuche mit Selenpräparaten erzielte Erfolge berichtete, gegen eine Übertragung derselben auf die menschliche Therapie ausdrücklich verwahrt hat).

Daß wir unter den Mitteln, welche die Autolyse zu steigern vermögen, neben dem Radium[5]), von dessen Bedeutung für die

---

1) L. Launoy, C. R. Soc. de Biol. **62**, 487 (1907). L. Brüll (Klinik v. Noorden, Wien), Biochem. Zeitschr. **29**, 408 (1910).

2) L. Heß und P. Saxl, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 89 (1908).

3) E. Laqueur, Arch. f. exper. Pathol. **55**, 240 (1906); vgl. auch Biochem. Zentralbl. **8**, 564 (1909); Zentralbl. f. Physiol. **22**, 717 (1909). G. Izar (Labor. Ascoli, Pavia), Biochem. Zeitschr. **21**, 46 (1909).

4) M. Ascoli und G. Izar, Biochem. Zeitschr. **6**, 192 (1907); **7**, 142 (1907); **10**, 356 (1908); **14**, 491 (1908); **17**, 361 (1909). L. Preti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 539 (1909); **60**, 317 (1909). G. Izar, Biochem. Zeitschr. **22**, 371 (1909). M. Truffi, ibid. **23**, 270 (1910) und frühere Arbeiten aus demselben Laboratorium.

5) J. Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. **1904**, Nr. 26, 704. S. Löwenthal und E. Edelstein, Biochem. Zeitschr. **14**, 484 (1908).

Therapie der Geschwülste schon früher die Rede war (Bd. I, S. 557—558), auch zwei große Wohltäter der Menschheit, das Quecksilber und das Jod finden, gibt immerhin zu denken. Während ein Jodkalizusatz zu einem Autolysengemenge ohne Einfluß ist, konnte eine erhebliche Steigerung der Leberautolyse bei Tieren nach dauernder Vorbehandlung mit Jodsalzen erzielt werden[1]). Sollte die so hunderttausendfach bestätigte günstige Beeinflussung luetischer Prozesse durch die genannten Mittel mit der Steigerung der Autolyse etwas zu tun haben? Die vorliegenden spärlichen Beobachtungen berechtigen uns noch keineswegs, einen solchen Schluß zu ziehen. Als Fingerzeig für weitere Forschungen dürften sie aber immerhin Beachtung verdienen.

E. Abderhaldens Forschungen über proteolytische Organfermente.

Sehr wesentliche Fortschritte in Bezug auf das Studium proteolytischer Organfermente verdanken wir den umfassenden Forschungen *Emil Abderhaldens* und der Schar seiner Mitarbeiter[2]). Dadurch, daß *Abderhalden* die Gewebsenzyme, nicht, wie es bisher immer geschehen war, an undefinierbaren Eiweißkörpern, vielmehr an zahlreichen wohldefinierten Polypeptiden erprobte, hat er das ganze Problem sozusagen aus der Tiefe einer unerfreulichen Nebelsphäre zu lichteren Höhen emporgetragen und es ist nicht schwer vorauszusagen, daß, wenn diese Versuchsreihen erst einmal zu einem gewissen Abschlusse gelangt sind, wir viele fundamentale Probleme der Physiologie und Pathologie mit anderen Augen betrachten werden, als uns dies heute möglich ist.

---

1) L. Kepinow (Inst. f. Krebsforschung, Heidelberg), Biochem. Zeitschr. **37**, 238 (1911). L. B. Stookey, Proc. Soc. Exp. Biol. **5**, 89, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **38**, 842 (1908).

2) E. Abderhalden gemeinsam mit C. Brahm, H. Deetjen, A. Gigon, M. Guggenheim, A. Hunter, K. B. Immisch, A. Israel, E. Kämpf, A. H. Koelker, W. Manvaring, J. S. Mc Lester, F. Lussana, L. Pinkussohn, A. Pringsheim, B. Oppler, A. Rilliet, P. Rona, B. Schilling, A. Schittenhelm, J. G. Sleiswyk, E. Steinbeck, J. Teruuchi, L. Wacker, W. Weichhardt. **Literatur:** E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl., S. 266—268 (1909) und Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier, S. 119, Berlin, J. Springer (1912). C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl., S. 172—176 (1910).

Nachweis proteolytischer Organfermente mit Hilfe von Glycyltyrosin, Seidenpepton und Glycyltryptophan.

Zunächst möchte ich Ihnen einiges von den methodischen Fortschritten, die wir *Abderhalden* auf diesem Gebiete verdanken, erzählen. So beruht eine brauchbare Methode des Nachweises peptolytischer Organfermente darauf, daß man diese auf die Lösung eines Polypeptides einwirken läßt, das, wie das Glycyltyrosin oder ein bestimmtes Seidenpepton, eine schwerlösliche Aminosäure enthält. Wird die zu prüfende Fermentlösung oder auch ein Schnitt durch ein Organ in eine 25prozentige Seidenpeptonlösung eingebracht und unter Toluolzusatz im Brutschranke belassen, so verrät sich die Anwesenheit des Fermentes schon nach einigen Stunden durch Abscheidung von Tyrosin. So fand sich z. B. auf Nierenschnitten die Tyrosinausscheidung auf die Rindenschicht beschränkt, während die Marksubstanz sich davon frei erwies; bei Fettnieren erschien die Tyrosinausscheidung vermindert. Auch in Pflanzenschnitten gelang es so unschwer, peptolytische Fermente nachzuweisen. Ein anderes Verfahren, das sich sogar auch zu mikrochemischen Zwecken brauchbar erwies, beruht darauf, daß tryptophanhaltige Polypeptide, wie z. B. das Glycyltryptophan, mit Bromwasser nicht direkt, sondern erst nach Freiwerden des Tryptophans eine Violettfärbung geben.

Optische Methode.

Besondere Erfolge hat jedoch auf diesem Gebiete die von *Emil Fischer* und *Abderhalden* eingeführte »optische Methode« zu verzeichnen, auf die ich schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 555 und Bd. II, Vorl. 2) verwiesen habe. Dieselbe gestattet bei Verwendung eines entsprechend empfindlichen Polarisationsapparates, den Verlauf der Spaltung optisch-aktiver Polypeptide von Stufe zu Stufe zu verfolgen und genau zu ermitteln, in welcher Reihenfolge die einzelnen Bausteine aus dem Gefüge kompliziert gebauter Polypeptide herausgelöst werden. Ein Beispiel wird Ihnen dies verständlich machen[1]). Das Tripeptid d-Alanyl-glycyl-glycin weist in wäßriger Lösung eine spezifische Drehung von + 30° auf. Dasselbe kann in d-Alanyl einerseits und Glycylglycin andererseits zerfallen. Das erstere weist nur eine Drehung von + 2,4° auf, das letztere aber ist optisch

1) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl., S. 266, 626 (1909).

inaktiv; diese Spaltung wird sich daher durch ein rasches Absinken des Drehungsvermögens verraten. Anders dagegen, wenn die Spaltung derart verläuft, daß einerseits Glykokoll, andererseits d-Alanylglycin entsteht. Da dieses letztere eine sehr hohe spezifische Drehung von + 50° aufweist, wird ein derartiger Spaltungsvorgang optisch in einem Ansteigen des Drehungsvermögens zum Ausdrucke gelangen.

Emil Fischer und *Abderhalden* haben die wichtige Tatsache ermittelt, daß razemische Polypeptide von proteolytischen Fermenten assymetrisch gespalten werden. Betrachten Sie ein Dipeptid $NH_2.\overset{*}{C}H.CO - NH.\overset{*}{C}H.COOH$, so finden Sie zwei
$\quad\quad\quad

warum uns der Reagensglasversuch durchaus kein treues Abbild der proteolytischen Vorgänge, die sich innerhalb des lebenden Organismus abspielen, zu geben vermag. Denn bei den letzteren, mögen sie sich nun innerhalb des Verdauungsschlauches oder in den Geweben abspielen, wird dafür gesorgt sein, daß die entstandenen Eiweißspaltungsprodukte dem weiteren Kontakte mit den proteolytischen Enzymen entzogen sind; die im Reagensglase unvermeidlicher Weise in Erscheinung tretende Hemmungswirkung wird also wegfallen.

Eine natürliche Verlangsamung proteolytischer Spaltungsvorgänge wird sich übrigens aus dem Umstande ergeben, daß ceteris paribus lange Ketten schneller angegriffen werden, als kurze; so wird also, bei gleichen Fermentmengen und gleichen molekularen Polypeptidkonzentrationen, ein Tetrapeptid rascher gespalten, als ein Tripeptid und dieses wiederum rascher als ein Dipeptid.

Klassifikation proteolytischer Fermente.

Der Ersatz hochmolekularer Eiweißkörper durch wohldefinierte Polypeptide ist dazu berufen, eine rationelle Klassifikation und Unterscheidung der proteolytischen Fermente anzubahnen. Wir wissen z. B. schon jetzt, daß das Pepsin keines der bisher dargestellten Polypeptide anzugreifen vermag, während das Trypsin viele derselben, jedoch keineswegs alle spaltet; das Erepsin dagegen vermag auch Polypeptide zu zerlegen, die, wie das Glycyl-glycin, dem Trypsin Widerstand leisten. Vergegenwärtigen Sie sich, daß jede tierische und pflanzliche Zelle und jeder Zellenverband, vom Infusor und dem Bakterium angefangen bis zu den hochdifferenzierten Organen des Menschen hinauf, ein chemisches Laboratorium darstellt, das den Schauplatz proteolytischer Vorgänge in tausendfach variierter Form bildet! In wie roher Form hat man früher dieselben zu klassifizieren versucht! Wie oftmals habe ich mich z. B., als ich vor 10 Jahren damit beschäftigt war das Material für eine vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere zu sichten, darüber geärgert, wenn ich sah, wie die Gelehrten in endlosen Kontroversen über die Frage, ob dieses oder jenes Sekret »peptischer« oder »tryptischer« Natur sei, hart aneinander gerieten, wobei dann jeder der Kombattanten schließlich nichts anderes als Siegeszeichen heimzubringen wußte, als ein Endchen »deutlich rötlich«

oder »deutlich bläulich« gefärbten Lakmuspapiers! Das wird nun hoffentlich alles einmal ganz anders werden, wenn man es erst gelernt hat, die von *Abderhalden* ausgearbeiteten Methoden richtig zu verwerten. Daß dieselben für die Forscher so bequem sein werden, wie das Lakmuspapierverfahren, glaube ich freilich nicht; auch dürften sie zu ihrer Handhabung immerhin eine etwas umfassendere chemische Schulung erfordern.

Peptolytisches Vermögen des Blutserums.

Schließlich möchte ich noch darauf verweisen, daß die neue Methodik auch für die Erkenntnis der im Blutserum tätigen proteolytischen Kräfte Aufschlüsse verspricht. *Abderhalden* und seine Mitarbeiter haben gefunden, daß die subkutane oder intravenöse Injektion von artfremden, nicht aber von arteigenem Eiweiß das peptolytische Vermögen des Blutserums zu steigern vermag. So besitzt z. B. das normale Serum eines Hundes nicht das Vermögen, Seidenpepton abzubauen. Seine proteolytische Kraft erscheint gesteigert, wenn man dem Tiere Pferdeserum, Gliadin, Kasein, Diphtherietoxin, Tuberkulin, nicht aber, wenn man ihm Hundeserum parenteral zugeführt hat. Derartige serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode eröffnen auch in Bezug auf manches wichtige Problem (wie z. B. dasjenige der Anaphylaxie), verheißungsvolle Ausblicke. Doch muß ich es mir leider versagen, hier auf dieses Thema näher einzugehen; auch sind alle diese Dinge noch nicht so weit gediehen, um ein abschließendes Urteil darüber zu ermöglichen.

Nur auf eine sehr interessante praktische Anwendung der optischen Methode möchte ich noch kurz hinweisen; nämlich auf die Diagnose der Schwangerschaft. *Abderhalden* ging dabei von dem Gedanken aus, daß, wenn es richtig ist, daß im Blute Schwangerer (wie dies viele Gynäkologen behaupten), Chorionzottenbestandteile kreisen, diese als blutfremde Bestandteile das proteolytische Vermögen des Blutes ihnen gegenüber steigern sollten. Der Versuch hat diese Annahme auch tatsächlich bestätigt und es konnte mit Hilfe der optischen Methode gezeigt werden, daß das Serum Gravider (im Gegensatz zu demjenigen normaler, nicht gravider Individuen) ein Plazentarpepton zu spalten vermag, das durch partielle Hydrolyse menschlicher Plazenten mit Schwefelsäure gewonnen worden war. In noch viel einfacherer Weise läßt sich aber die chemische Diagnose der

Schwangerschaft anscheinend stellen, indem man ausgekochte Plazentastückchen mit dem Serum Schwangerer gegen Wasser dialysiert und die Außenflüssigkeit auf die Anwesenheit biuretgebender Substanzen prüft. *Abderhalden* ist gegenwärtig noch bemüht, diese Methode derart auszugestalten, um sie den Bedürfnissen der medizinischen Praxis anzupassen[1]).

1) E. Abderhalden und M. Kiutsi **77**, 249 (1912). E. Abderhalden **81**, 90 (1912). (Anwendung von Triketohydrindenhydrat als Peptonreagens.)

XXX. Vorlesung.

Harnstoff. — Hippursäure. — Ausscheidung der Aminosäuren.

Harnstoff.

Da ich von dem Wunsche erfüllt bin, die Welt biochemischen Werdens und Vergehens, soweit ich es vermag, in logischem Zusammenhange vor Ihnen erstehen zu lassen, so geschieht es, wie schon erwähnt, nicht ohne tiefes Unbehagen, daß ich mit einem Satze den dunkel gähnenden Abgrund des intermediären Stoffwechsels, der eine ganze Welt ungelöster Rätsel in sich birgt, überspringe, um Ihre Aufmerksamkeit auf die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels hinzulenken.

Heute soll uns zunächst das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt des Säugetierstoffwechsels, der Harnstoff beschäftigen. Was wissen wir also von der Art und Weise, wie der Harnstoff entsteht?

Theorien über die Harnstoffbildung im Organismus.

Von den zahlreichen Theorien, welche die Entstehung des Harnstoffes erklären sollten, sind, soweit ich sehe, heute eigentlich nur noch zwei existenzberechtigt, die *Schmiedeberg*sche und die *Hofmeister*sche. Die erstere, die »Anhydrid-Theorie«, läßt den Harnstoff durch Wasseraustritt aus dem kohlensaurem Ammon entstehen:

$$CO\langle^{O(NH_4)}_{O(NH_4)} \xrightarrow{-H_2O} CO\langle^{NH_2}_{O(NH_4)} \xrightarrow{-H_2O} CO\langle^{NH_2}_{NH_2}$$

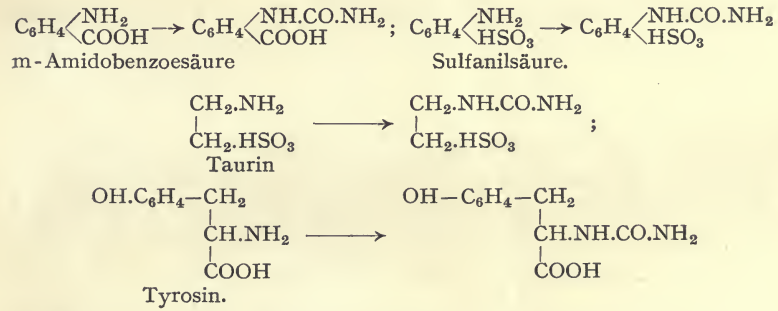
Kohlensaures Ammon — Karbaminsaures Ammon — Harnstoff,

wobei man das karbaminsaure Ammon als intermediäres Produkt auffassen kann. *Hofmeister* dagegen nimmt an, daß der Harnstoff durch eine oxydative Synthese gebildet wird, wobei als die eine Komponente ein durch Oxydation von Ammoniak entstandener NH_2-Rest, als die andere aber ein $NH_2 . CO$-Rest zu denken wäre. Der Cyansäuretheorie *Hoppe-Seyler*s, die

seit Dezennien durch die Literatur geschleppt wird, könnte man jetzt endlich die wohlverdiente Ruhe gönnen. Daß man daran gedacht hat, der Harnstoff könnte im Organismus, wie bei der *Wöhler*schen Synthese, durch Umlagerung aus cyansaurem Ammon entstehen, war ja ganz berechtigt; da man aber nunmehr im Laufe einiger Dezennien die Cyansäure im intermediären Stoffwechsel vergebens gesucht hat, könnte man darüber, wie ich glaube, endlich zur Tagesordnung übergehen. Wo sollen wir denn die nötige Kraft und Frische hernehmen, um den beschwerlichen Anstieg zum Hochplateau der Zukunft zu unternehmen, wenn wir den ganzen Ballast überwundener Irrtümer früherer Generationen am Rücken mitschleppen?

Uraminosäuren.

Zugunsten der *Hofmeister*schen Theorie konnte der Umstand geltend gemacht werden, daß die Bildung gewisser Paarungsprodukte, der Uraminosäuren, auf die Verfügbarkeit freier $CONH_2$-Komplexe hindeutet. So kann, wie seinerzeit *Salkowski* gefunden hat, in den Organismus eingeführte Aminobenzoesäure und Sulfanilsäure, sowie das Taurin, sich mit $CONH_2$-Gruppen beladen und auch verfüttertes Tyrosin kann mit einem derartigen Komplexe gepaart zum Vorscheine kommen (vgl. Bd. I, S. 47).



m-Amidobenzoesäure — Sulfanilsäure — Taurin — Tyrosin.

Nun hat es sich aber herausgestellt, daß die Umsetzung von Aminosäuren mit Harnstoff sich bei alkalischer Reaktion sehr leicht unter Bildung von Uraminosäuren vollzieht[1]).

1) F. Lippich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2953 (1906); **41**, 2053, 2074 (1908).

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} NH_2 \\ \diagdown \\ NH_2 \end{matrix}\!\!>\!CO = NH_3 + \begin{matrix} R.NH.CO.NH_2 \\ | \\ COOH. \end{matrix}$$

Es genügt z. B. tyrosinhaltigen Harn bei alkalischer Reaktion einzudampfen, um eine derartige Umsetzung fertig zu bringen[1]). Ich glaube daher nicht, daß man gegenwärtig noch berechtigt ist, aus der Bildung derartiger Paarungsprodukte irgend welche Rückschlüsse auf den Mechanismus der Harnstoffbildung zu ziehen.

Durch Versuche, die in *Hofmeister*s Laboratorium[2]) ausgeführt worden sind, wurde festgestellt, daß, wenn man eine überlebende Leber mit Taurin durchblutet, die vorerwähnte Anlagerung von $CONH_2$ sich nicht ohne weiteres vollzieht und daß diese Gruppe erst dann verfügbar wird, wenn gleichzeitig Glykokoll zugeführt wird. Die $CONH_2$-Gruppe entsteht also jedenfalls durch Oxydation dieses letzteren; ob aber erst aus fertigem Harnstoffe, (wie bei der Bildung einer Uraminosäure aus Aminosäure und Harnstoff im Laboratorium) oder aus einer Vorstufe des Harnstoffes

$$\begin{matrix} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CO.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} \ldots CO.NH_2 \\ CO_2 \end{matrix}$$

läßt sich vorderhand nicht entscheiden.

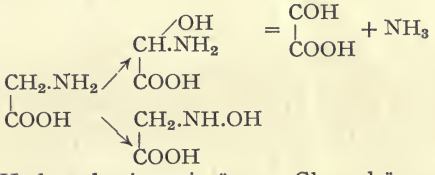
Mechanismus der vitalen Oxydation N-haltiger Substanzen.

Die *Schmiedeberg*sche Anhydridtheorie geht von der Voraussetzung aus, daß das Eiweiß im Organismus bis zu seinen Endprodukten verbrannt wird, derart, daß schließlich, etwa geradeso, wie wenn wir eine Proteinsubstanz für die Kjeldahlbestimmung vorbehandeln, der ganze Kohlenstoff als Kohlensäure, der Wasserstoff als Wasser, der Stickstoff als Ammoniak auftritt. Für uns vorderhand unbegreiflich ist nun freilich das große Rätsel der vitalen Verbrennungen und es entzieht sich unserem Verständnisse, wie der Organismus es zuwege bringt, spielend bei einer Temperatur von weniger als 40° einen oxydativen Vorgang zu bewerkstelligen, den wir im Laboratorium nur unter Anwendung hoher Hitzegrade oder brutal wirkender Agentien, wie die Kjeldahlsäure eines ist, nachzuahmen vermögen. Hier liegt ja eben

1) H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **8**, 25 (1910).

2) P. Philosophow (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. **26**, 131 (1910); vgl. dort die Literatur über Uraminosäuren.

eines der großen Mysterien des Lebens verborgen. Daß die lebende Zelle aber, wenn sie das Kunststück zuwege gebracht hat, Eiweiß zu CO_2, H_2O und NH_3 zu verbrennen, schließlich das kohlensaure Ammon (welches beim Zusammentreffen von Kohlensäure mit Ammoniak in wäßriger Lösung notwendigerweise entstehen muß) unter Verlust von zwei Wassermolekülen zu Harnstoff umzuwandeln vermag, scheint mir viel weniger unbegreiflich und ich kann nicht recht einsehen, warum gerade von diesem Punkte aus der *Schmiedeberg*schen Theorie besondere Schwierigkeiten erwachsen sollten. *Schmiedeberg*s vortrefflicher Schüler *v. Schröder*, dessen Wirken durch einen frühen Tod ein allzuschnelles Ende gefunden hat, konnte durch seine vielzitierten Durchblutungsversuche zeigen, daß die überlebende Leber nicht nur kohlensaures Ammon, sondern auch die Ammonsalze organischer Säuren, z. B. ameisensaures Ammon zu Harnstoff umzuwandeln vermag. Später hat dann *Salaskin* dargetan, daß Aminosäuren der gleichen Umwandlung zugänglich sind. Wie das nun freilich zugeht und welche Zwischenprodukte dabei entstehen, entzieht sich vorläufig gänzlich unserer Erkenntnis. Wir wissen z. B. nicht, ob, wenn die Oxydation des Glykokolls einsetzt, sich der Sauerstoff zunächst am Kohlenstoff oder am Stickstoff anlagert und ob die (sporadisch im Stoffwechsel auftauchende) Glyoxylsäure dabei die Rolle eines intermediären Produktes spielt[1]):



Hydroxylaminoessigsäure Glyoxylsäure.

Wie ich Ihnen schon sagte, könnte bei der Anhydrierung des Harnstoffes das Ammoniumkarbamat $CO\langle^{NH_2}_{O(NH_4)}$ als Zwischenstufe auftreten. Einige Zeitlang hat diese Verbindung, die gelegentlich im Blute, im Harne und in den Organen ange- Ammoniumkarbamat.

1) H. Eppinger (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **6**, 481 (1905).

troffen worden ist, in der Pathologie eine große Rolle gespielt, insofern man sie für besonders giftig hielt und für die Intoxikationserscheinungen, die sich bei Tieren mit *Eck*scher Fistel nach Fleischfütterung einstellen u. dgl. verantwortlich machen wollte. Alle diese Dinge haben aber jede Bedeutung und Berechtigung eingebüßt, seitdem gezeigt worden ist, daß überall dort, wo ein Ammoniumsalz in wäßriger Lösung, z. B. also im Harne, mit Natriumkarbonat zusammentrifft, auch Ammoniumkarbamat auftritt, indem NH_3 und CO_2 sich unter Einstellung eines Gleichgewichtszustandes und unter Verschiebung von H_2O gewissermaßen zwischen Ammoniumkarbamat und Ammoniumkarbonat verteilen[1]).

Ort der Harnstoffbildung. Leberausschaltung.

Einen außerordentlich großen Umfang in der Literatur nimmt die Frage nach dem Orte der Harnstoffbildung ein. Daß sich eine solche in der Leber vollzieht, konnte nach *v. Schröder*s Versuchen nicht bezweifelt werden. Es ergab sich aber nunmehr die Frage, ob die Leber der ausschließliche Ort ist, wo Harnstoff entsteht. Man hat dieselbe durch das Studium der Folgen der Leberausschaltung zu beantworten getrachtet. Versuche mit der *Eck*schen Fistel (vgl. Bd. I, S. 296), welche *Nencki* und *Pawlow* (gemeinsam mit *Hahn* und *Massen*) in dieser Richtung ausgeführt haben, sind zu großer Berühmtheit gelangt. Hierher gehören ferner in *F. Hofmeister*s Laboratorium ausgeführte Versuche über Leberverödung durch Säureinjektion in den Ductus choledochus, sowie durch Unterbindung der Lebergefäße. Außerdem sind aber zahlreiche Beobachtungen über die Stickstoffausscheidung bei akuter gelber Leberatrophie, Phosphorvergiftung und Leberzirrhose hierher zu zählen[2]). Das Ergebnis aller dieser Beobachtungen läßt sich mit wenigen Worten dahin zusammenfassen, daß die Leber zum weitaus größten Teile

---

1) J. J. R. Macleod und H. D. Haskins (Cleveland), Journ. of biol. Chem. **1**, 319 (1905).

2) **Literatur über die Harnstoffbildung im Organismus und ihre Beziehung zum Ausfalle der Leberfunktion:** M. Jacoby, Ergebn. d. Physiol. **1**, 532 (1902). A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 99—117 (1906). E. Weinland, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 481 (1907). J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. **3**^{I}, 183 (1910). A. Ellinger, ibid. **3**^{I}, 563 (1910).

ausgeschaltet sein kann, ohne daß die Harnstoffbildung deswegen aufgehoben oder auch nur sehr erheblich herabgesetzt zu sein brauchte. Man bemerkt zwar in solchen Fällen zuweilen eine Herabminderung des Harnstoffes (z. B. von 90 auf 75% des Gesamtstickstoffes) auf Kosten des Ammoniaks; (— dieser kann von etwa 3—5% des Gesamtstickstoffes auf 20% und darüber ansteigen —). Man ist aber auch andererseits zu der Erkenntnis gelangt, daß ein Ausfall der Leberfunktion vielfach mit einer »Azidose« d. h. einer Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte einhergeht und es ist immerhin denkbar, daß diese eine ganz ausreichende Erklärung für die Herabminderung der Harnstoffbildung auf Kosten des Ammoniaks bildet (s. u.). Bei Haifischen, deren Gewebe durch einen außerordentlichen Reichtum an Harnstoff ausgezeichnet sind, konnte eine Herabminderung desselben durch Leberexstirpation nicht erzielt werden[1]). Neuere Beobachtungen klinischer Art haben immer wieder gelehrt, daß die Ammoniakausscheidung bei schweren Lebererkrankungen zwar häufig erhöht ist, doch kaum anders, als dies auch beim Fieber oder bei azidotischen Prozessen der Fall ist und man kann keinesfalls behaupten, daß die Beobachtung der Harnstoff- und Ammoniakausscheidung eine sichere Basis für Rückschlüsse auf die Funktion der Leber bietet[2]).

Im Ganzen neigt man gegenwärtig mehr und mehr der Meinung zu, daß die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden, nicht ein Vorrecht der Leber, vielmehr, ebenso wie die Fähigkeit, Eiweiß zu verbrennen, eine der allgemeinen Eigenschaften lebender Zellen ist. So sehen wir denn auch bereits bei sehr niederen Lebensformen den Harnstoff zwar nicht als solchen als Exkretionsprodukt auftreten, wohl aber die Harnsäure, welche wir uns synthetisch aus zwei Harnstoffresten und einem Dreikohlenstoffkomplexe aufgebaut denken können[3]).

Alkalosis und Azidosis.

In der Auffassung jenes Vergiftungsbildes, welches sich bei Tieren mit *Eck*scher Fistel nach Fleischfütterung heraus-

1) W. von Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 576 (1890).

2) W. Frey (Klinik D. Gerhardt, Basel), Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 383 (1911).

3) **Literatur über die Exkretion bei niederen Tieren:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiologie d. nieder. Tiere, Jena 1903.

zubilden pflegt, hat sich übrigens letzterer Zeit eine recht unerwartete Wendung vollzogen. *F. Fischler* an der *Krehl*schen Klinik in Heidelberg scheidet nämlich auf Grund eines umfangreichen Beobachtungsmateriales die Erscheinungen dieses Vergiftungsbildes in zwei Gruppen, von denen nur die eine durch die Fleischnahrung unmittelbar ausgelöst sein soll; die andere Gruppe von Erscheinungen dagegen soll durch degenerative Leberveränderungen bedingt sein, welche auf Läsionen des Pankreas im Verlaufe der Operation und den Austritt freier Fermente aus demselben zurückzuführen sind und es soll durch eine entsprechende immunisatorische Vorbehandlung mit Trypsin gelingen, diese Komponente des Vergiftungsbildes auszuschalten. Was nun das (so gewissermaßen in reinerer Form gewonnene) Bild der Fleischintoxikation betrifft, ist es *Fischler* aufgefallen, daß es bei seinen Hunden mit *Eck*scher Fistel niemals, trotz ausgiebiger Fleischfütterung, gelingt, die Ausscheidung eines sauren Harnes zu erzielen; und da nun angeblich Darreichung von Phosphorsäure eine Verhütung bzw. Heilung der Vergiftungserscheinungen zur Folge hat, glaubt *Fischler* den Begriff der »Alkalosis«, also einer pathologischen Alkalieinwirkung auf die Gewebe, in den Vordergrund stellen zu sollen[1]). Ich sagte Ihnen vorhin, daß andere Autoren beim Studium dieses und verwandter Zustände mit dem Begriffe der Azidosis wirtschaften und die vermehrte Ammoniakausscheidung durch eine solche erklären. Dies gilt z. B. auch für die von *Gautrelet* beobachteten Leberschädigungen nach subkutaner Injektion von Methylenblau oder Fluornatrium[2]). Daß der unbeteiligte Zuschauer sich dabei einer Empfindung des Unbehagens nicht zu erwehren vermag, ist wohl begreiflich. Es wäre aber denkbar, daß dieser Widerspruch vielleicht doch nur ein scheinbarer ist und daß die Sache sich ungefähr folgendermaßen verhält: Es spricht vieles dafür (s. o. S. 80), daß sich schon in der Darmwand nach der Aufnahme eiweißreicher Nahrung Desamidierungsvorgänge abspielen, derart daß das Pfort-

1) F. Fischler (Med. Klinik Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 300 (1911).

2) J. Gautrelet mit K. Mallié und H. Gravelat, C. R. Soc. de Biol. **60**, 551, 714 (1906).

aderblut bereits mit Ammoniumsalzen beladen zu der Leber gelangt, welche dort zu Harnstoff umgeformt werden[1]). Wie aber nun, wenn die Leber ausgeschaltet oder schwer geschädigt ist, derart daß die Harnstoffbildung aus dem mit dem Pfortaderblute angeschwemmten Ammoniak nicht in normaler Weise in der Leber vor sich geht? Die nächste Folge wird sein, daß der allgemeine Kreislauf mit Ammoniak (vermutlich in Form von Ammoniumkarbonat) überschwemmt wird. Da die Harnstoffbildung schwerlich ein Vorrecht der Leber ist, wird ein Teil desselben vermutlich von anderen Organen abgefangen und zu Harnstoff umgeformt; ein anderer Teil des Ammoniaks könnte vielleicht durch Säuren, welche der Organismus mobilisiert, unschädlich gemacht werden. Da wir wissen, daß sich der Organismus gegen eine Säureüberschwemmung durch Alkalimobilisierung wehrt, könnte er sich umgekehrt vielleicht auch gegen Alkaliüberschwemmung durch Säuremobilisierung wehren und man könnte es so verstehen, daß Säuren abnormer Art und Menge zur Ausscheidung gelangen, wie denn auch wirklich bei manchen Leberkrankheiten (Icterus catarrhalis) eine wahre Azidose beobachtet worden ist[2]). Wenn aber schließlich beide Abwehrmechanismen nicht ausreichen oder nicht schnell genug funktionieren, so könnte zuletzt eine Alkalivergiftung, eine »Alkalosis«, die Folge sein. Ich bitte Sie, mich nicht mißzuverstehen: ich behaupte nicht, daß sich die Sache wirklich so verhält; ich möchte Ihnen nur die Möglichkeit einer Erklärung vor Augen führen.

Die wichtige Rolle, welche dem Ammoniak in der Abwehr einer Säureüberschwemmung des Organismus zukommt, ist schon vor vielen Jahren von *Walter* im Laboratorium *Schmiedebergs* klar erkannt worden. Der höhere Grad der Säurefestigkeit der Fleischfresser gegenüber Pflanzenfressern findet in den Unterschieden der Ernährung anscheinend eine ausreichende Erklärung. Füttert man Hunde mit eiweißfreier Kost,

1) K. Kowalevsky und M. Markiewicz, Biochem. Zeitschr. **4**, 196 (1907); vgl. dort die ältere **Literatur**, insbesondere die Meinungsdifferenzen zwischen Salaskin und Zaleski einerseits, Biedl und Winterberg andererseits.

2) N. Janney (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 99 (1911).

so gelingt es nach *H. Eppinger* leicht, sie mit Säure zu vergiften; umgekehrt wird die an sich geringe Säurefestigkeit von Kaninchen und Schafen durch eiweißreiche Kost angeblich erhöht[1]); daß auch injizierter Harnstoff und die Aminosäuren eine ähnliche Schutzwirkung auszuüben vermögen, wird von *J. Pohl* bestritten[2]).

Arginase.

Ein geringer Bruchteil des im Eiweißmoleküle enthaltenen Stickstoffes entsteht nicht auf dem Umwege totaler Zerstörung und Verbrennung, vielmehr durch direkte Abspaltung aus dem Argininkomplexe infolge der Wirkung eines eigenartigen Fermentes, der Arginase *Kossels*. Ich habe schon früher (Bd. I, S. 94) Gelegenheit gehabt, Ihnen Einiges über den Wirkungsmechanismus desselben mitzuteilen. Versuche an Protaminen haben gezeigt, daß die Arginase nicht nur freies Arginin, sondern auch solches, welches sich noch innerhalb des Molekularverbandes von Eiweißkörpern befindet, anzugreifen vermag. Razemisches Arginin wird assymetrisch gespalten, Kreatin und Guanidin nicht angegriffen[3]). Es scheint, daß einige ältere Literaturangaben[4]) über die fermentative Harnstoffbildung in Organextrakten in der Wirksamkeit der Arginase ihre Erklärung finden.

Postcönale Harnstoffausscheidung.

Der Abbau aufgenommener Eiweißnahrung erfolgt innerhalb des normalen Organismus in so prompter Weise, daß derselbe innerhalb weniger Stunden alle seine Phasen durchläuft. Beobachtungen über die stündliche postcoenale Harnstoffausscheidung, die im Laboratorium von *Ernst Freund* ausgeführt worden sind, ergaben, daß dieselbe bei normalen Individuen bereits in der 4. bis 5. Stunde nach Einverleibung stickstoffhaltiger

---

1) H. Eppinger, Wiener klin. Wochenschr. **1906**, Nr. 5; Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 530 (1906). H. Eppinger und F. Tedesko, Biochem. Zeitschr. **16**, 207 (1909).

2) J. Pohl und E. Münzer, Zentralbl. f. Physiol. **20**, 232 (1906). J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **18**, 24 (1909).

3) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904). H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **3**, 435 (1907). Rieβer (Labor. A. Kossel, Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 210 (1906).

4) Ch. Richet, Chassevant, Spitzer, O. Löwi; vgl. O. Löwi (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 512 (1898).

Nahrung ihr Maximum erreicht. Wird die letztere in Form weit abgebauten Eiweißes eingeführt, so ist ein verfrühtes Auftreten des Maximums und die größte Harnstoffausscheidung bereits in der 1. bis 2. Stunde bemerkbar[1]).

Quantitative Bestimmung des Harnstoffes.

Die außerordentlich große physiologische Bedeutung des Harnstoffes läßt es begreiflich erscheinen, daß man nicht müde wird, die Methoden zur quantitativen Bestimmung desselben zu verbessern[2]). Das alte *Liebig*sche Verfahren der Titration mit Merkurinitrat wird zwar noch immer durch die Literatur geschleppt; doch ist dasselbe praktisch bedeutungslos geworden und dürften neuere Versuche, dasselbe zu rehabilitieren, schwerlich von Erfolg gekrönt sein[3]). Die modernsten Methoden beruhen aber durchwegs auf dem Prinzipe der Umwandlung des Harnstoffes in Ammoniak durch hydrolytische Agentien und Destillation des letzteren. Dabei können andere stickstoffhaltige Bestandteile, namentlich solche basischer Natur, durch Phosphorwolframsäure (nach *Pflüger-Bleibtreu-Schöndorf*) oder durch Phosphormolybdänsäure (nach *Haskins*)[4]) beseitigt werden. Oder man zieht es vor, nach dem Prinzipe von *Mörner-Sjöquist* (durch Fällung mit Alkohol und Äther bei Gegenwart von Baryt) eine wenigstens teilweise Trennung des Harnstoffes von anderen Bestandteilen zu bewerkstelligen. Die Hydrolyse des Harnstoffes kann durch Erhitzen mit Magnesiumchlorid und Salzsäure (nach *Folin*)[5]), mit Lithiumchlorid und Salzsäure (nach *Saint-Martin*)[6]), mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre (nach *Salaskin* und *Zaleski*), mit Schwefel-

1) A. Stauber (Labor. E. Freund, Wien), Biochem. Zeitschr. **25**, 187 (1910).

2) **Literatur über quantitative Bestimmung des Harnstoffes:** P. Rona, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden **3**[I], 774—782 (1910); **5**[I], 295 (1911). Neubauer-Huppert, Harnanalyse, 11. Aufl. Artikel von W. Wiechowski I, 560—576 (1910). C. Neuberg, Der Harn. Artikel von A. C. Andersen **1**, 631—641 (1911). Ch. Sallerin, Journ. de Physiol. **1903**, Nr. 2.

3) B. Glaßmann (Odessa), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 705 (1906).

4) H. D. Haskins, Journ. of biol. Chem. **2**, 243 (1906).

5) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 333 (1902). **37**, 548 (1903). E. P. Cathcart, Journ. of Physiol. **35**, Proc. VIII (1906).

6) L. G. de Saint-Martin, C. R. Soc. de Biol. **58**, 89 (1905).

säure oder Salzsäure im Autoklaven (nach *Benedikt* und *Gephardt*)[1]) sowie nach *Henriques* und *Gammeltoft*)[2]) oder, was den Vorzug besonderer Bequemlichkeit hat, durch Erhitzen mit glasiger Phosphorsäure im offenen Gefäße (nach *Braunstein*) oder endlich durch Erhitzen mit Kaliumazetat unter Zusatz von Essigsäure und Zink (nach *Folin*)[3]) erfolgen. Dabei sind natürlich unzählige Varianten und Kombinationen möglich. Trotz dieses scheinbaren Reichtumes muß man aber eingestehen, daß sämtliche derartige Methoden doch indirekter Art sind und daß, falls etwa neben dem Harnstoff andere verwandte Stoffe auftreten sollten, deren Stickstoff unter ähnlichen Bedingungen in seinem Verbande gelockert wird, man schwerlich in der Lage wäre, dieselben neben dem Harnstoffe zu bemerken, geschweige denn zu bestimmen.

Versuche, den Harnstoff derart quantitativ zu ermitteln, daß man ihn durch salpetrige Säure zu Kohlensäure und Stickstoff zerlegt und den letzteren nach dem Prinzipe von *Dumas* bestimmt, sind wiederholt angestellt worden[4]).

Hippursäure. Nachdem wir uns also bemüht haben, uns klar zu machen, was wir über die Harnstoffbildung im Organismus wissen, wenden wir unsere Aufmerksamkeit anderen stickstoffhaltigen Endprodukten des Eiweißstoffwechsels zu und zwar ist es die Hippursäure, die uns zunächst beschäftigen soll.

Bekanntlich ist die Hippursäure ein Paarungsprodukt, hervorgegangen aus der Vereinigung zweier Komponenten, des Glykokolls und der Benzoesäure:

$$\begin{matrix} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + C_6H_5.COOH = H_2O + \begin{matrix} CH_2.NH{-}CO.C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

---

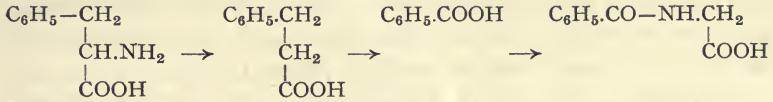
1) S. R. Benedikt und F. Gephart, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **30**, 1760 (1908). P. A. Levene und G. H. Meyer, ibid. **31**, 717. G. L. Wolf und E. Osterberg, ibid. **31**, 421. F. W. Gill, F. G. Allison und H. S. Grindley, ibid. **31**, 1078, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 1909.

2) V. Henriques und S. A. Gammeltoft (Kopenhagen), Skandin. Arch. **25**, 153 (1911).

3) O. Folin (Harvard med. School), Journ. of biol. Chem. **11**, 507 (1912).

4) Th. Ekekrantz gemeinsam mit K. A. Södermann und S. Erikson (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 173 (1912); **79**, 171 (1912).

Was nun zunächst die Benzoesäurekomponente betrifft, liegen ja hier die Dinge ziemlich klar. Dieselbe stammt aus einer zweifachen Quelle: Einerseits aus aromatischen Produkten der Pflanzennahrung, welche, wie die Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Chinasäure usw. im Stoffwechsel zu Benzoesäure abgebaut werden. So ist es also nicht zu verwundern, daß die in Form von Hippursäure zur Ausscheidung gelangende Benzoesäuremenge (im menschlichem Harne bei gemischter Ernährung 0,7—1,0 pro Tag) bei reichlichem Genusse von Gemüse und Obst eine Vervielfachung erfahren kann, und daß die Pflanzenfresser weit mehr Hippursäure ausscheiden, als die Fleischfresser. Eine andere wichtige Quelle der Benzoesäure ist jedoch einer der Bausteine des Eiweißmoleküls, das Phenylalanin. Es scheint (vgl. Bd. I, S. 47 ff.), daß diese Verbindung im normalen Stoffwechsel leicht einer vollständigen Zerstörung anheimfällt; dagegen wird die durch Eiweißfäulnis im Darme daraus entstehende Phenylpropionsäure (Bd. I, S. 32) nach erfolgter Resorption leicht zu Benzoesäure oxydiert. Ursprung der Benzoesäure.



Phenylalanin Phenylpropionsäure Benzoesäure Hippursäure.

Die Bedeutung der Eiweißfäulnis für die Bildung der Hippursäure und die Tatsache, daß man bei Hunden, indem man den Darm kräftig mit Kalomel desinfiziert, die Hippursäure aus dem Harne zum Verschwinden bringen kann, ist bereits *Baumann* bekannt gewesen.

Unvergleichlich komplizierter, als für die Benzoesäure, liegen aber die Dinge für die andere Komponente des Hippursäuremoleküls: das Glykokoll. Ich glaube, wir werden uns das Verständnis der hier in Betracht kommenden Verhältnisse wesentlich erleichtern, wenn wir Fleischfresser und Pflanzenfresser auseinanderhalten; denn man gelangt mehr und mehr zu der Erkenntnis, »daß«, wie *Ernst Friedmann*[1]) sich ausdrückt, »die

1) E. Friedmann und H. Tachau (I. med. Klinik, Berlin), Biochem. Zeitschr. **35**, 88 (1911).

Hippursäuresynthese beim Kaninchen und beim Hund nicht nur in verschiedenen Organen, sondern auch auf chemisch prinzipiell verschiedenen Wegen verläuft.«

Hippursäureausscheidung beim Fleischfresser und beim Menschen.

Für den Fleischfresser ist aus den klassischen Durchblutungsversuchen von *Bunge* und *Schmiedeberg* vielfach die Folgerung gezogen worden, daß ausschließlich die Niere der Ort der Hippursäuresynthese sei. Andererseits enthält die Niere nach *Schmiedeberg* auch ein Ferment, das Histozym, welches Hippursäure zu Benzoesäure und Glykokoll zu spalten vermag[1]) und vielleicht mit dem die Hippursäuresynthese bewerkstelligenden Fermente identisch ist, wie wir ja mehrere Beispiele der Umkehrbarkeit einer Fermentwirkung kennen. Im Ganzen bieten die Erscheinungen beim Fleischfresser nichts Überraschendes dar. Bei Überschwemmung des Organismus mit Benzoesäure verläßt ein großer Teil derselben den Körper wieder in freier Form; ein Teil paart sich mit einer reduzierenden, nicht näher bekannten Substanz; jener Teil endlich, der als Hippursäure im Harne erscheint, ist nicht so beträchtlich, daß man ihn nicht aus jener Glykokollmenge erklären könnte, welche im Eiweißmolekül vorgebildet ist und welche beim hydrolytischen Zerfalle von Nahrungs- und Gewebseiweiß in Freiheit gesetzt werden kann[2]). (Diese Glykokollmenge entspricht nur 4 bis 5% des Gesamtstickstoffes, welcher beim Eiweißabbaue mobilisiert wird.)

Auch beim Menschen scheinen nach Benzoesäuredarreichung die Verhältnisse, wie *Brugsch*[3]) meint, nicht derart zu liegen, daß der Schluß auf eine anderweitige Entstehung der Hippursäure, als durch hydrolytischen Eiweißzerfall, ein durchaus zwingender wäre. Allerdings stehen sich hier die Ansichten noch schroff gegenüber[4]).

---

1) N. Mutch, Journ. of Physiol. **44**, 176 (1912).

2) Th. Brugsch und Hirsch, Zeitsch. f. experim. Path. **3**, 663 (1906).

3) Th. Brugsch und J. Tsuchija, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 731, 737 (1909).

4) J. Lewinski (Klin. Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 397 (1908). Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 731 (1909).

Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser.

Wesentlich anders liegen die Dinge beim Pflanzenfresser. Nach den übereinstimmenden Angaben von *Magnus-Levy*[1]), *Wiechowski*[2]), *Ringer*[3]) und *Abderhalden*[4]) kann es keinem Zweifel unterliegen, daß, wenn man den Organismus des Pflanzenfressers mit Benzoesäure überflutet, etwa ein Drittel und mehr des Gesamtstickstoffes in Form von Hippursäure ausgeschieden werden kann. Der Organismus arbeitet dabei freilich nicht unter ganz normalen Bedingungen; auch wird unter der toxischen Wirkung der Benzoesäure vielleicht doch mehr Körpereiweiß zerstört, als unter gewöhnlichen Verhältnissen[5]). Jedenfalls aber erscheint es ganz ausgeschlossen, daß die geringen, im Eiweißmolekül vorgebildeten Glykokollmengen ausreichen könnten, um die stickstoffhaltige Komponente beizustellen. (*Abderhalden* hat sich übrigens davon überzeugt, daß das Körpereiweiß des Pflanzenfressers nicht reicher an Glykokoll ist, als dasjenige des Fleischfressers[6]). *Wiechowski*, der in einigen seiner Kaninchenversuche mehr als die Hälfte, einmal sogar 64% des beim Eiweißzerfalle auftretenden Gesamtstickstoffes als Glykokoll zum Vorscheine kommen sah, meint, daß solche Tiere unerschöpflich Glykokoll produzieren, insofern der Synthesenumfang unter gleichen Bedingungen mit der Dauer der Benzoesäurezirkulation wächst und bei tagelanger regelmäßiger Vergiftung unverändert bleibt und er gelangt weiterhin zu der Vermutung, daß das Glykokoll beim Kaninchen die Vorstufe eines großen (wenn nicht des größten) Teiles des ausgeschiedenen Harnstoffes ist. *E. Friedmann*[7]) konnte auf dem Wege von Durchblutungsversuchen zeigen, daß die Leber des

1) A. Magnus-Levy, Münchener med. Wochenschr. **1905**, Nr. 45; Biochem. Zeitschr. **6**, 523 (1907).

2) W. Wiechowski (Pharmakol. Inst. Prag), Hofmeisters Beitr. **7**, 258—262 (1905).

3) A. J. Ringer (Cornell-Univ. New York), Journ. of biol. Chem. **10**, 327 (1911).

4) E. Abderhalden und P. Hirsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 292 (1912); vgl. auch A. A. Epstein und S. Bookman (New York), s. u.

5) Vgl. die Befunde von A. A. Epstein und S. Bookman (New York), Journ. of biol. Chem. **10**, 353 (1911).

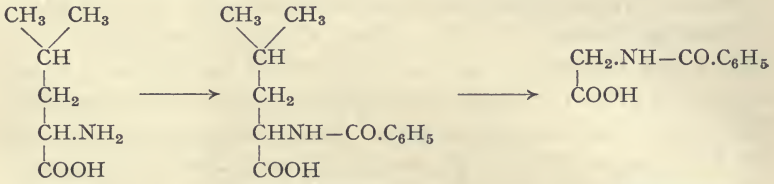
6) E. Abderhalden, A. Gigon und E. Strauß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 311 (1907).

7) E. Friedmann und H. Tachau, l. c.

Kaninchens die Fähigkeit besitzt, die zugeführte Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln; da nun aber der Umfang der Hippursäuresynthese durch Zusatz von fertigem Glykokoll nicht beeinflußt wird, gewinnt man den Eindruck, daß die Glykokollkomponente bzw. eine Vorstufe derselben unter der Einwirkung der Benzoesäure in der Kaninchenleber neu entsteht.

Verhalten benzoylierter Aminosäuren.

Wie soll man nun all dieses zusammenreimen? Man hat an die Möglichkeit gedacht, daß die Benzoesäure sich an die NH_2-Gruppe der Aminosäuren von vornherein anhaftet und an dieser kleben bleibt, während das überstehende Kohlenstoffskelett zerstört wird; z. B.

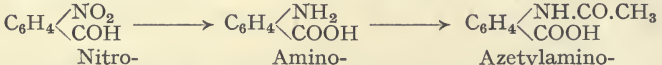


Leucin — Benzoyl-leucin — Hippursäure.

Zahlreiche Fütterungsversuche jedoch, die *Magnus-Levy* mit benzoylierten Aminosäuren ausgeführt hat, vermochten diese Vorstellung nicht zu stützen[1]).

Synthetische Entstehung des Glykokolls aus Essigsäure und Ammoniak.

Dagegen scheint gegenwärtig die Annahme wieder zu Ehren zu gelangen, daß das Glykokoll synthetisch aus Ammoniak und Essigsäure entstanden sein könnte. *R. Cohn*[2]) hatte schon vor vielen Jahren im Laboratorium *Jaffe*s in Königsberg beobachtet, daß in den Organismus von Kaninchen eingeführtes μ-Nitrobenzaldehyd oder μ-Toluidin zu μ-Aminobenzoesäure umgeformt, diese aber mit Essigsäure gepaart wird:



Nitro-benzaldehyd — Amino-benzoesäure — Azetylamino-benzoesäure

Diese Beispiele einer Paarung von Essigsäure mit Ammoniakresten boten nun Anlaß, zu prüfen, ob das Kaninchen etwa Glykokoll synthetisch aus Ammoniak und Essigsäure zu bilden

1) A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **6**, 541 (1907).

2) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 274 (1892), Arch. f. exper. Pathol. **53**, 435 (1905).

vermag und es wurde tatsächlich in einigen Versuchen bei gleichzeitiger Darreichung von Ammoniumazetat und Benzoesäure eine sehr beträchtliche Vermehrung der Hippursäureausscheidung beobachtet. Wenngleich diese Versuche ja sicherlich nicht beweisend sind, erörtert auch *E. Friedmann*[1]) neuerdings die Möglichkeit einer synthetischen Entstehung von Glykokoll aus Essigsäure und Ammoniak, wobei vielleicht die sehr reaktionsfähige Glyoxylsäure $\begin{matrix}COH\\|\\COOH\end{matrix}$ als Zwischenprodukt in Betracht kommt. (Eine einfache Kupplung von Essigsäure mit Ammoniak könnte ja nur zu Acetamid $\begin{matrix}CH_3\\|\\CO.NH_2\end{matrix}$, niemals aber zu Glykokoll $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\|\\COOH\end{matrix}$ führen.) Wir hätten hier einen speziellen Fall $\begin{matrix}H\\|\\CO\\|\\COOH\end{matrix}$ der schon früher erörterten (s. o. S. 69) Synthese von Aminosäuren aus α-Ketosäuren und Ammoniak nach dem Schema:

$$\begin{matrix}R\\|\\CO\\|\\COOH\end{matrix} + NH_3 \rightleftarrows \begin{matrix}R\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{matrix} + O$$

vor uns.

Was die eigentliche Bedeutung des Paarungsvorganges von Glykokoll und Benzoesäure betrifft, war man stets geneigt, denselben als Entgiftung der Benzoesäure zu deuten. Bekanntlich können auch viele andere aromatische Säuren, der Benzoesäure analog, im Organismus mit Glykokoll gekuppelt werden. Für eine solche Säure, die Phenylpropionsäure $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, hat *Dakin*[2]) direkt gezeigt, daß sie für Katzen sehr giftig ist, wobei im Organismus eine teilweise Umwandlung in Azetophenon $C_6H_5 . CO . CH_3$ erfolgt); dagegen ist das Paarungsprodukt mit Glykokoll, das Phenylpropionylglykokoll $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CO — NH . CH_2 . COOH$ unschädlich. Es ist naheliegend, daran zu denken, daß vielleicht auch bei einem anderen sich im Organismus vollziehenden Paarungsvorgange, demjenigen

Glykokoll und Ornithin als entgiftende Agentien.

1) E. Friedmann und H. Tachau, l. c. S. 90.

2) H. D. Dakin (Labor. C. A. Herter, New York), Journ. of biol. Chem. **5**, 413 (1908).

von Glykokoll mit Cholsäure bei Bildung der Glykocholsäure der Galle (Bd. I, S. 306), das Glykokoll die Rolle eines entgiftenden Agens spielen könnte. Merkwürdigerweise wird in den Organismus von Vögeln eingeführte Benzoesäure nicht durch Glykokoll unschädlich gemacht; es tritt hier, wie der kürzlich verstorbene ausgezeichnete Königsberger Pharmakologe *M. Jaffe* gefunden hat, ein anderes Spaltstück des Eiweißmoleküls an ihre Stelle, das

Ornithin $\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$, welches seinerseits, wie man jetzt weiß, einer

Spaltung des Arginins (Bd. I, S. 10)[1]) seine Entstehung verdankt. Dasselbe tritt als eine Dibenzoylverbindung, die Ornithursäure

$$\begin{array}{l} CH_2.NH-CH_2-CH_2-CH.NH-COOH \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad | \\ \quad CO.C_6H_5 \qquad\qquad CO.C_6H_5 \end{array}$$

im Harne auf.

Quantitative Bestimmung der Hippursäure.

Wir wollen, bevor wir dieses Kapitel verlassen, uns noch klarmachen, in welcher Weise die physiologisch so bedeutsame Hippursäurebildung quantitativ verfolgt werden kann.

Man kann, wenn man die Menge der Hippursäure in einer tierischen Flüssigkeit ermitteln will, entweder die Hippursäure als solche, oder aber das darin enthaltene Glykokoll oder aber die Benzoesäure bestimmen. Das erstere geschah bei dem Verfahren von *Bunge* und *Schmiedeberg*, wobei die aus dem Harne durch Essigäther extrahierte Hippursäure nach Reinigung mit Tierkohle zur Wägung gebracht wurde.

Henriques und *Sörensen* benutzen ihre Formoltitration um das aus der Hippursäure abgespaltene Glykokoll zu ermitteln.

Die Erkenntnis, daß die Hippursäure hochgradig zersetzlich ist, insofern dieselbe z. B. schon beim Eindampfen des Harnes bei schwach alkalischer Reaktion sowie auch bei der Harngärung mit der größten Leichtigkeit teilweise zerfällt, hat mehr und mehr dazu geführt, die Hippursäure als Benzoesäure zu bestimmen,

---

1) In die daselbst angeführte Ornithinformel hat sich ein unliebsamer Druckfehler eingeschlichen, insofern dieselbe eine CH_2-Gruppe zuviel enthält.

welch letztere Verbindung vermöge ihrer Widerstandsfähigkeit und Leichtlöslichkeit in Äther u. dgl. besonders günstige Bedingungen darbietet[1]). Exakt, jedoch zeitraubend ist die Methode von *Wiechowski*[2]), bei der die Benzoesäure durch Wasserdampfdestillation abgetrennt wird. *Steenbock*[3]) geht derart vor, daß er den Harn mit Wasserstoffsuperoxyd bei alkalischer Reaktion oxydiert, die Phenole nach Säurezusatz mit Bromwasser ausfällt, die Benzoesäure mit Äther ausschüttelt, dieselbe nach Verjagung des Äthers in einem zu diesem Zwecke besonders angefertigten Glasapparate sublimiert und wägt. *Folin*[4]) wiederum oxydiert den Harn mit Salpetersäure, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht die Chloroformlösung mit einer salzsäurehaltigen gesättigten Salzlösung und bestimmt die Benzoesäure durch Titration mit alkoholischer Natronlauge.

Kürzlich hat einer meiner Schüler, Herr *Hryntschak*[5]), ein, wie ich glaube, weitgehenden Anforderungen genügendes Verfahren der Hippursäurebestimmung ausgearbeitet. Dabei wird der Harn nach Behandlung mit kochender Natronlauge mit einem Überschusse von Kaliumpermanganat oxydiert, der abgeschiedene Braunstein durch Natriumbisulfit und Schwefelsäure in Lösung gebracht und die wasserhelle, farblose Flüssigkeit schließlich mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verjagen des Äthers wird die Benzoesäure mit Chloroform aufgenommen und schließlich in Form reiner Kristalle zur Wägung gebracht. Beleganalysen mit zugesetzter Hippursäure lehren, daß die Methode bei strenger Einhaltung aller Kautelen Ausbeuten von 95—98% liefert.

Ausscheidung der Aminosäuren.

Die Betrachtung der Rolle, welche dem Glykokoll im intermediären Stoffwechsel zukommt, leitet uns zu einem anderen

1) R. Cohn, Th. Pfeiffer, C. Bloch, R. Riecke, W. Wiechowski. **Literatur über Bestimmung der Hippursäure:** Th. Hryntschak, Biochem. Zeitschr. **43**, 316 (1912). (Ausgef. u. Leitung von O. v. Fürth.)

2) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **7**, 262 (1906).

3) H. Steenbock (Univ. Wisconsin), Journ. of biol. Chem. **11**, 201 (1912).

4) O. Folin und F. F. Flanders (Harvard Med. School, Boston), Journ. of biol. Chem. **11**, 257 (1912).

5) l. c.

interessanten Probleme hinüber, nämlich zu der Frage, unter welchen Umständen die beim Abbaue des Eiweißmoleküls so wesentlich beteiligten α-Aminosäuren der normalen Verbrennung entgehen und in erheblicheren Mengen in den Harn übertreten können.

Aminosäuren im normalen Harne.

Daß α-Aminosäuren, zum mindesten jene optisch-aktiven Konfigurationen derselben, die sich in den Eiweißkörpern unter natürlichen Bedingungen vorgebildet finden, im Stoffwechsel sehr leicht einer vollständigen Zerstörung anheimfallen, kann nicht bezweifelt werden und ist vielfach experimentell erhärtet worden, wenngleich es unter Umständen gelungen ist, bei künstlicher Zufuhr fertiger Aminosäuren einen teilweisen Übergang derselben in den Harn zu erzielen[1]). Auch ist unter normalen Verhältnissen die Menge der im Harne auftretenden Aminosäuren sicherlich recht gering. Die Deutung derselben hat überdies zu Meinungsverschiedenheiten Anlaß gegeben, da es sich herausgestellt hat, daß die Hippursäure beim Stehen des Harnes, insbesondere durch Bakterienwirkung, mit größter Leichtigkeit einer Spaltung in ihre Komponenten anheimfällt[2]), daher es in solchen Fällen leicht gelingt, das Glykokoll mit Hilfe der Naphthalinsulfochloridmethode zu isolieren. Andere Aminosäuren, als Glykokoll, scheinen bisher aus normalem Harne nicht mit Sicherheit gewonnen worden zu sein[3]). Es wäre übrigens leicht verständlich, wenn kleine Glykokollmengen, welche der Hippursäuresynthese entgangen oder durch fermentative Spaltung

---

1) E. Abderhalden und P. Bergell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 10 (1903). K. Stolte (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **5**, 15 (1904). M. Plaut und H. Reese (unter der Leitung von G. Embden), Hofmeisters Beitr. **7**, 425 (1905). E. Reiß, ibid. **8**, 332 (1906). S. Oppenheimer, ibid. **10**, 273 (1907). R. Hirsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **1**, 141 (1905). E. Abderhalden und J. Markwalder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **72**, 63 (1911). E. Abderhalden, A. Furmo, E. Goebel und P. Stübel, ibid. **74**, 481 (1911).

2) Y. Seo (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 440 (1908).

3) E. Abderhalden und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 339 (1906).

fertiger Hippursäure im Blute oder in den Geweben entstanden sind, in den Harn übertreten[1]).

Ausscheidung von Aminosäuren unter pathologischen Bedingungen.

Mehr Interesse als das Vorkommen von geringen Mengen von Aminosäuren im normalen Harne bietet der Umstand, daß man ihre Ausscheidung unter gewissen pathologischen Verhältnissen ganz erheblich vermehrt gefunden hat. So zunächst bei gewissen schweren Infektionskrankheiten, so bei Typhus, Flecktyphus, Scharlach, Pneumonie und Variola, (nicht aber bei Masern und Diphtherie)[2]). Zahlreich sind die Befunde über vermehrte Aminosäurenausscheidung bei Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie[3]); ich habe bereits erwähnt, daß man diese Erscheinung mit der diesen Zuständen eigentümlichen Steigerung autolytischer Vorgänge in der Leber in Zusammenhang gebracht hat. Jedoch auch bei anderen schweren Schädigungen der Leberfunktion[4]) hat man Ähnliches beobachtet; so bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff, Blausäure und bei degenerativen Prozessen verschiedener Art, welche die Leber betreffen, so insbesondere bei der Cirrhose, dem Karzinom, der Fettleber und der Syphilis der Leber. Man hat gehofft, den Befund einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren insbesondere nach künstlicher Zufuhr dieser, also gewissermaßen eine »alimentäre Aminurie«, zu diagnostischen Schlüssen in Bezug auf

---

1) G. Embden und A. Marx, Hofmeisters Beitr. **11**, 308 (1908). A. Bingel (Labor. G. Embden, Frankfurt a. M.), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 382 (1908). G. Forßner (Klinik Fr. v. Müller), ibid. **47**, 15 (1906). F. Samuely, ibid. **47**, 376 (1906). G. Oehler, Biochem. Zeitschr. **21**, 48 (1909). A. v. Reuß, Wiener klin. Wochenschr. **22**, 158 (1909).

2) v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 1 (1902); **50**, 167 (1903). F. Erben, Zeitschr. f. Heilk. **25**, 33 (1904); Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 320 (1905); Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **2**, 252 (1911). A. Primavera (Neapel), Giorn. Internaz. di Scienze Med. **30**, zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, Nr. 880 (1909/10).

3) **Literatur über Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie usw.:** C. Neuberg, Handb. d. Biochem. **4** II, 336—337 (1910).

4) W. Frey (Klinik D. Gerhardt, Basel), Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 383 (1911). F. Falk und P. Saxl (Klinik v. Noorden, Wien), ibid. **73**, 131 (1911). N. Masuda (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Path. **8**, 629 (1911).

die Intaktheit der Leberfunktion verwerten zu können[1]). Ob aber damit praktisch etwas anzufangen ist, erscheint vorderhand zweifelhaft[2]). Man hat eine Vermehrung der Aminosäurefraktion gelegentlich auch bei verschiedenen Zuständen bemerkt, bei denen es ganz und gar nicht selbstverständlich ist, daß es sich gerade um eine »Störung der Leberfunktion« handeln muß, so bei der Gravidität[3]), der Gicht[4]), dem Diabetes[5]), der Leukämie[6]) und nach großen Blutverlusten[7]). Unter physiologischen Bedingungen scheint die Aminosäureausscheidung beim Säugling[8]) größer zu sein, als beim Erwachsenen. Sehr merkwürdig ist der Befund einer kolossalen Vermehrung der Aminosäurefraktion bei entsprechender Abnahme des Harnstoffes im Harne winterschlafender Murmeltiere[9]). Es kann ja immerhin sein, daß es später einmal möglich sein wird, alle diese so heterogenen Dinge von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus zu verstehen und zu erklären; ich fühle mich aber vorderhand außerstande, einen solchen ausfindig zu machen, ohne mich in gekünstelte und willkürliche Hypothesen zu verlieren. So sehr ich den heuristischen Wert von Hypothesen zu schätzen weiß, meine

1) K. Gläßner, Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 336 (1907). H. Jastrowitz (Med. Klinik Kiel), Arch. f. exper. Pathol. **59**, 463 (1908).

2) Vgl. H. Ishihara, Biochem. Zeitschr. **41**, 315 (1912) (unter Leitung von O. v. Fürth).

3) E. C. van Leersum, Biochem. Zeitschr. **11**, 121 (1908). C. Rolla, Pathologica **2**, 575, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40** (1910). F. Falk und O. Hesky (Klinik v. Noorden u. Schauta, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 261 (1910).

4) A. Ignatowski (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 388 (1904); vgl dagegen A. Lipstein (Klinik v. Noorden, Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **7**, 527 (1906).

5) Mies, Münchener med. Wochenschr. **1894**, 671. Nicola, Giorn. d. R. Accad. di Torino, Anno **67**, Serie IV, Vol. 10, p. 83 (1904). E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 51 (1905). M. Labbé und H. Bith, C. R. Soc. de Biol. **71**, 348 (1911).

6) Ignatowski, l. c.

7) D. Fuchs (Klausenburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 482 (1910).

8) F. W. Schlutz, Jahresber. f. Kinderheilk. **72** (Ergänzungsh.) (1910). R. Kadlich und P. Großer, ibid. **75**, 4.

9) K. Nagai (Labor. Verworn, Göttingen), Zeitschr. f. allgem. Physiol. **9**, 306—334 (1906).

ich doch, daß gerade der Stoffwechselchemiker allen Grund hat, auf dem Boden der Tatsachen zu bleiben, wenn er nicht Gefahr laufen will, jeden Boden unter seinen Füßen zu verlieren.

Cystinurie und Diaminurie.

Alle diese Befunde über das Vorkommen von Aminosäuren im Harne haben ein erhöhtes Interesse gewonnen, seitdem wir gelernt haben, dieselben mit zwei seltenen und merkwürdigen Stoffwechselanomalien, der Cystinurie und der Diaminurie[1]), unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte zu betrachten. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß das Cystin im Harne zur Ausscheidung kommen und sich durch Bildung von Konkrementen, sowie von Sedimenten verraten kann, welche durch ihre Kristallform (regelmäßige sechsseitige Täfelchen) auffällig sind. *E. Baumann* und *L. v. Udránzky* haben in einem Falle von Cystinurie die Gegenwart von Diaminen im Harne nachgewiesen. Im Lichte der bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 34) erwähnten Untersuchungen *A. Ellinger*s können wir nicht im Zweifel darüber sein, daß in einem solchen Falle gewisse Bausteine des Eiweißmoleküls sozusagen an die Oberfläche des Stoffwechsels gelangen, welche unter normalen Verhältnissen in der Tiefe desselben einer vollständigen Zerstörung anheimfallen; und zwar handelt es sich einerseits um die schwefelhaltige Komponente des Proteins, das Cystin

$$\begin{array}{ll} CH_2.S-S-CH_2 & \\ | & | \\ CH.NH_2 & CH.NH_2 \\ | & | \\ COOH & COOH \end{array},$$

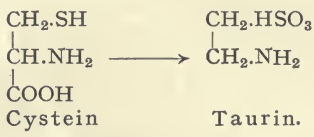
andererseits aber um die Diamine Putrescin (Tetramethylendiamin) $CH_2 . NH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 . NH_2$ und Kadaverin (Pentamethylendiamin) $CH_2 . NH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 . NH_2$, von denen das erstere aus dem Ornithin, das letztere aus dem Lysin durch Kohlensäureabspaltung hervorgeht. Das Ornithin wiederum ist, wie ich bereits im Laufe dieser Vorlesung erwähnt habe, als ein Spaltungsprodukt des Arginins aufzu-

1) **Literatur über Cystinurie und Diaminurie:** E. Friedmann, Ergebn. d. Physiol. **1**, 16 (1902). F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. **1909**, S. 385—389. J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. 3^{I}, 192—195 (1910). A. Ellinger, ibid. 3^{I}, 660—664 (1910). C. Neuberg, ibid. 4^{II}, 338 (1910). C. E. Simon und D. G. J. Campbell, John Hopkins Hospital Bulletin **15**, 365 (1904).

fassen. Die wahre Bedeutung der Cystinurie und der Diaminurie ist aber erst durch die Beobachtungen von *A. Löwy* und *C. Neuberg* an einem Falle von Cystinurie in das rechte Licht gerückt worden. Diese bemerkten nämlich bei dem von ihnen beobachteten Individuum, daß demselben die Fähigkeit mangelte, eingeführte Mono- und Diaminosäuren, die im normalen Organismus einer vollkommenen Zerstörung anheimfallen, zu verbrennen. Während eingeführte Monoaminosäuren zum Teile unverändert im Harne zum Vorscheine kamen, wurde nach Zufuhr von Lysin das Kadaverin, nach Zufuhr von Arginin aber das Putrescin zur Ausscheidung gebracht. Nach *Neuberg* muß man übrigens bei der Cystinurie, welche eine ausgesprochen familiäre Diathese ist, verschiedene Grade unterscheiden: Es gibt zunächst leichte Fälle, welche zwar Cystin ausscheiden, andere Aminosäuren aber verbrennen[1]); es gibt mittelschwere Fälle wo zwar keine Monaminosäuren spontan ausgeschieden werden, wohl aber alimentäre Aminurie und Diaminurie besteht. Nur in den schwersten Fällen kommt es zur spontanen Ausscheidung von Aminosäuren, wie dies bei einem von *Abderhalden* und *Schittenhelm* beobachteten Patienten der Fall war.

Bemerkenswerterweise vermag ein Cystinuriker, der Aminosäuren schlecht ausnützt, Dipeptide besser, höher zusammengesetzte Eiweißderivate aber noch besser zu verwerten[2]). Es wird so verständlich, wieso diese Anomalie nicht mit schweren Stoffwechselalterationen einherzugehen braucht und tatsächlich jahrelang bestehen kann, ohne sich durch auffällige Symptome zu verraten.

Wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 307) auseinandergesetzt habe, steht das Cystin zu einem der beiden in der Galle vorkommenden Paarungsprodukte der Cholsäure, dem Taurin in naher Beziehung:



Cystein Taurin.

1) Fälle von Ch. E. Simon, C. Alsberg und O. Folin, A. E. Garrod und W. H. Hurtley, H. B. Williams und C. G. L. Wolf.

2) A. Loewy und C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **2**, 438 (1906).

Verabreicht man Cystin an normale Individuen, so erscheint ein großer Teil des darin enthaltenen Schwefels in oxydierter Form, als Schwefelsäure, im Harne. Verabreicht man aber gleichzeitig mit dem Cystin Natriumcholat, so geht einerseits die Taurocholsäure anscheinend in vermehrter Menge in die Galle über[1]), andererseits wird so ein größerer Teil des Cystinschwefels der Oxydation zu Schwefelsäure entzogen. Beim Cystinuriker bleibt dagegen der letztere Effekt der Cholsäurefütterung aus, woraus auf eine Störung der Taurocholsäuresynthese geschlossen worden ist[2]). Ein interessantes Pendant zu diesen Beobachtungen bildet ein Fall von Lebercirrhose, der mit Acholie und Cystinurie einherging und der so gedeutet worden ist, daß hier die normale Taurocholsäuresynthese infolge Erkrankung des Leberparenchyms ausgeblieben und das disponible (der Umwandlung zu Taurin entgangene) Cystin als solches in den Harn übergetreten war[3]).

Quantitative Bestimmung der Aminosäuren.

Die große Zahl physiologischer und pathologischer Probleme, welche mit der Frage der Ausscheidung von Aminosäuren durch den Harn zusammenhängen, macht es verständlich, daß man im Laufe der letzten Jahre viel Sorgfalt auf die Ausarbeitung von Methoden zur Isolierung und Bestimmung derselben verwandt hat. Dem zuerst genannten Zwecke dient die Kuppelung der Aminosäuren mit Naphthalinsulfochlorid, sowie mit Naphthylisocyanat (Bd. I, S. 15). Für die Bestimmung des Aminosäurestickstoffes dürfte sich die *van Slyke*sche Methode (Bd. I, S. 18), welche auf der Umsetzung aliphatischer Aminogruppen mit salpetriger Säure beruht[4]), neben dem Formoltitrationsverfahren von *Henriques* und *Sörensen* als wertvoll erweisen.

---

1) G. v. Bergmann (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **4**, 192 (1904).

2) C. E. Simon und D. G. J. Campbell, John Hopkins Hosp. Bull. **15**, 365 (1904).

3) Beobacht. von Morawsky, zit. n. J. Wohlgemuth, Deutsche Klinik, **11**, 329 (1907).

4) P. A. Levene und D. D. van Slyke (Rockefeller Inst. New York), Journ. of biol. Chem. **12**, 301 (1912). Die Methode gestattet neben den freien Aminosäuren auch die in Form von Polypeptiden u. dgl. gebundenen Aminosäuren des Harnes zu bestimmen.

Das Letztere beruht darauf, daß α-Aminosäuren überschüssigen Formaldehyd quantitativ binden:

$$\begin{matrix} R.CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} H \\ | \\ COH \end{matrix} = H_2O + \begin{matrix} R.CH.N = C\langle^{H}_{H} \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

War die Lösung vor der Umsetzung mit Formaldehyd genau neutralisiert worden, so offenbart sich die Maskierung der basischen NH_2-Gruppen nunmehr im Auftreten saurer Reaktion und zwar bietet die titrimetrisch feststellbare Aziditätszunahme nach Formolzusatz ein genaues Maß für die Menge vorhandener Aminogruppen. Es kann nicht bezweifelt werden, daß die Methode, deren Technik manche Kritik zu bestehen hatte und nach mehreren Richtungen hin verbessert worden ist, eine wertvolle Bereicherung unseres wissenschaftlichen Rüstzeuges bedeutet[1]).

1) V. Henriques und S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 27 (1909); **64**, 120 (1910). V. Henriques, ibid. **60**, 1 (1909). S. P. L. Sörensen, Biochem. Zeitschr. **25**, 1 (1910). H. Malfatti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 499 (1909); **66**, 152 (1910). L. de Jager, ibid. **65**, 185 (1910); **67**, 1, 105 (1910). W. Frey und A. Gigon, Biochem. Zeitschr. **22**, 309 (1909). T. Yoshida, ibid. **23**, 239 (1909); vgl. auch Neubauer-Hupperts Analyse des Harnes, 11. Aufl. Art. von A. Ellinger **1**, 641 bis 647 (1910). Neuberg, Der Harn, Art. von A. C. Andersen **1**, 569—630 (1911).

XXXI. Vorlesung.

Kreatin und Kreatinin. — Andere Harnbasen. — Oxyproteinsäuren. Urochrom.

In der heutigen Vorlesung sollen uns zunächst zwei wichtige Endprodukte des Stoffwechsels, das Kreatin und das Kreatinin, eingehender beschäftigen. Die Bedeutung dieser beiden, eng miteinander zusammenhängenden Substanzen leuchtet ohne weiteres ein, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ein erwachsener Mensch im Mittel etwa ein Gramm Kreatinin im Laufe von 24 Stunden im Harne zur Ausscheidung bringt, daß diese Substanz sonach ihrer Menge nach unter jenen Exkretionsprodukten des Säugetierorganismus im Vordergrunde steht, welche den einer Umwandlung in Harnstoff entgangenen Stickstoffanteil beherbergen. **Kreatin und Kreatinin.**

Wenn wir nun versuchen, uns klar zu machen, was wir über Wesen und Bedeutung dieser Produkte eigentlich wissen, so ist der erste Eindruck, der uns insbesondere bei einer historischen Verfolgung dieses Stoffwechselproblemes zuteil wird, ein höchst verwirrender, ja geradezu deprimierender. Arbeitet man sich aber unverdrossen durch das Gestrüpp von wirklichen und vermeintlichen Widersprüchen, welches den Boden dieses Terrains bedeckt, hindurch, so merkt man allmählich mit freudiger Genugtuung, daß die Sache im Grunde genommen gar nicht so schlimm steht, als es zunächst den Anschein hatte. Die Pionierarbeit des letzten Dezenniums hat den Boden gründlich gerodet und wenn wir heute Umschau halten wollen, gibt es nach mehr als einer Richtung hin einen freien Ausblick.

In der Entwicklung der Kreatinfrage macht sich, wie so oft in der physiologischen Chemie, die Tatsache bemerkbar, daß ein wirklicher Fortschritt erst von dem Augenblicke an bemerkbar **Quantitative Bestimmung.**

wurde, als die analytische Chemie der physiologischen Forschung eine handliche Bestimmungsmethode zur Verfügung gestellt hatte, mit der sich bequem wirtschaften ließ. So sind wir denn *O. Folin*[1]) für sein sorgsam ausgearbeitetes Verfahren der Kreatininbestimmung zu großem Danke verpflichtet. Dabei wird die *Jaffe*sche Reaktion, i. e. die schöne Rotfärbung, welche das Kreatinin mit Natronlauge und Pikrinsäure liefert, zum Zwecke einer kolorimetrischen Bestimmung verwertet. Wird durch Einwirkung chemischer Agentien die Umwandlung des Kreatins in Kreatinin quantitativ vollzogen, (wie dies bei dem Vorgange von *Benedikt* und *Myers*[2]) durch Erhitzen mit Salzsäure im Autoklaven geschieht)[3]), so kann man auch das Kreatin nach dem gleichen Prinzipe bestimmen. Es wäre sicherlich sehr erwünscht, wenn wir über ein direktes bequemes Verfahren zur Kreatinbestimmung verfügen würden. Ob der Vorschlag, die Orangefärbung, welche das Diazetyl[4]) $CH_3 . CO . CO . CH_3$ mit dem Kreatin (nicht aber dem Kreatinin) gibt, zu einer kolorimetrischen Bestimmung zu verwerten, sich bewähren wird, bleibt abzuwarten; die so erhaltenen Resultate scheinen mit denjenigen des *Folin*schen Verfahrens nicht völlig übereinzustimmen.

Zusammenhang zwischen Kreatin und Kreatinin.

Die Klärung des Kreatinproblemes[5]) ist durch den Umstand verzögert worden, daß der physiologische Zusammenhang zwischen dem Kreatin $C(NH)\langle{}^{N(CH_3)-CH_2}_{NH_2\quad\;\;COOH}$ und seinem Anhydride, dem Kreatinin $C(NH)\langle{}^{N(CH_3)-CH_2}_{NH\text{———}CO}$ immer und immer wieder geleugnet worden ist. Man tut sicherlich gut, den »Gefühlen«

1) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904).

2) F. G. Benedikt und V. C. Myers (Wesleyan Univ.), Amer. Journ. of Physiol. **18**, 397 (1907).

3) Bei Anwesenheit von Zucker, wo die Kreatinbestimmung gewissen Schwierigkeiten begegnet, empfiehlt es sich nach W. C. Rose (Univ. of Pennsylvania, Journ. of biol. Chem. **12**, 73 [1912]), das Kreatin durch Erhitzen mit Phosphorsäure im Autoklaven in Kreatinin überzuführen.

4) G. S. Walpole (Wellcome Research Laboratories), Journ. of Physiol. **42**, 301 (1911).

5) **Literatur über den Kreatinstoffwechsel:** C. A. Pekelharing, Zentralbl. f. Stoffwechselkr. **1909**, Nr. 8. A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**^{I}, 535—539 (1910).

in der physiologischen Chemie keinen allzugroßen Platz einzuräumen; man kann aber, vorderhand wenigstens, doch nicht ganz ohne dieselben auskommen. So muß z. B. meiner Meinung nach ein richtiges biochemisches Empfinden uns von vornherein sagen, daß zwei Substanzen, wie das Kreatin und Kreatinin, von denen die eine in die andere durch die einfachsten chemischen Eingriffe (wie durch Kochen mit Säure) übergeführt werden kann, in einem unmittelbaren physiologischen Zusammenhange stehen müssen. Heute darf ein solcher Zusammenhang auf Grund der Arbeiten der Schule *Pekelharings* wirklich für bewiesen gelten und wir sind berechtigt, anzunehmen, daß das Kreatinin des Harnes einer Anhydrierung des (primär im Gewebsprotoplasma auftretenden oder mit der Fleischnahrung eingeführten) Kreatins seine Entstehung verdankt[1]). Diese Anhydrierung braucht jedoch keine vollständige zu sein, derart, daß neben dem Kreatinin im Harne größere oder geringere Kreatinmengen auftreten können. Man wird sich daher bei biologischen Untersuchungen niemals mit einer Bestimmung des Kreatinins begnügen dürfen, sondern wird stets mit der Summe der genannten Substanzen zu rechnen haben. Im Vogelharne tritt das Kreatinin dem Kreatin gegenüber in den Hintergrund[2]).

Kreatase und Kreatinase.

Das Studium der Kreatinfrage wird durch den Umstand wesentlich erschwert, daß, neben der (anscheinend durch die Tätigkeit anhydrierender Fermente sich vollziehenden) Umwandlung des Kreatins in Kreatinin, in den Geweben auch eine Zerstörung beider Substanzen vor sich geht. *Gottlieb* und *Stangassinger*[3]), denen wir diese wichtige Erkenntnis verdanken, schreiben dieselben der Tätigkeit besonderer Fermente (Kreatase und Kreatinase) zu. Die Arginase ist dabei nicht beteiligt[4]). Der chemische Verlauf dieses Zerstörungsprozesses, der sich auch in überlebenden Organen vollzieht, ist unbekannt. Das

1) Vgl. E. P. Cathcart (Glasgow), Journ. of Physiol. **39**, 320 (1909). D. Noël Paton, ibid. **39**, 485 (1910).

2) D. Noël Paton, l. c.

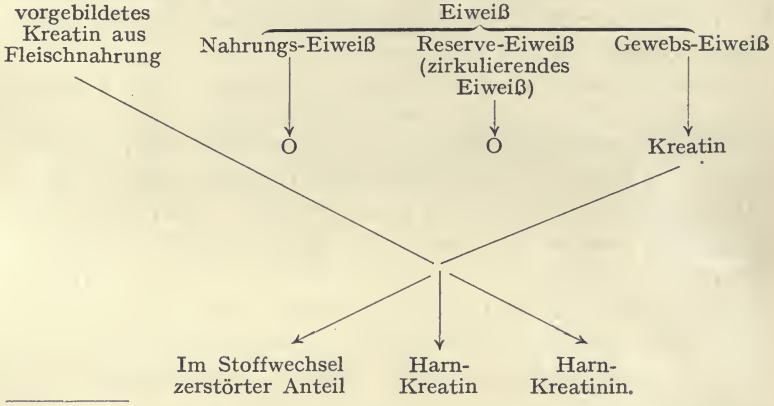
3) R. Gottlieb und R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 1 (1907); **55**, 295, 322 (1908).

4) H. D. Dakin (Labor. C. A. Herter, New York), Journ. of biol. Chem. **3**, 435 (1907).

zyklisch gebaute Kreatinin wird offenbar schwerer angegriffen als das Kreatin. Parenteral in den Kreislauf von Säugetieren gelangtes Kreatin wird, nach Untersuchungen *Pekelharing*s und seiner Mitarbeiter[1]), teilweise im Organismus zerstört, teilweise als solches, teilweise aber nach Anhydrierung als Kreatinin ausgeschieden und zwar scheint die Leber sowohl bei dem Zerstörungs- als auch bei dem Anhydrierungsvorgange eine wichtige Rolle zu spielen. Neben diesem Zerstörungsvorgange kommt bei Versuchen, in denen Kreatin oder Kreatinin per os beigebracht wurde, auch noch die bakterielle Zerstörung desselben im Darmkanale in Betracht, so daß man sich nicht darüber wundern darf, wenn bei derartigen Experimenten nur ein Bruchteil der eingeführten Substanzen schließlich im Harne zum Vorscheine kommt[2]).

Endogener und exogener Anteil der Kreatin-Kreatininausscheidung.

Versuchen wir es nun, uns klar zu machen, welchen Quellen das im Harne enthaltene Kreatin und Kreatinin entstammen kann. Anlehnend an eine von *Lafayette Mendel* herrührende neue lichtvolle Darlegung dieses Problemes[3]) dürfte uns nachstehendes Schema am schnellsten über den Sachverhalt orientieren:



1) C. A. Pekelharing und C. J. C. van Hoogenhuyze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 395 (1910); vgl. auch P. A. Levene und L. Kristeller, Americ. Journ. of Physiol. **24**, 44 (1909).

2) W. Czernecki (Labor. E. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 294 (1905). P. Nawiasky (Labor. M. Rubner), Arch. f. Hygiene **66**, 239 (1908). R. H. A. Plimmer, M. Dick und C. C. Lieb, Journ. of Physiol. **39**, 112 (1909/10).

3) L. B. Mendel and W. C. Rose, Journ. of biol. Chem. **10**, 249 (1911).

Sie sehen also, daß, (ganz ähnlich wie man bei den Purinkörpern des Harnes einen endogenen und exogenen Anteil unterscheidet), man eine analoge Sonderung auch in Bezug auf die Kreatin-Kreatininausscheidung durchzuführen in der Lage ist. Daß reichliche Kreatinzufuhr in Gestalt von Fleischnahrung (vgl. Bd. I, S. 148) oder von *Liebig*schem Fleischextrakte die Menge des Kreatin-Kreatinins im Harne zu vermehren vermag, ist durch zahlreiche Beobachtungen sichergestellt worden. Man kann diese exogene Komponente leicht durch den Hungerzustand oder durch Zufuhr kreatinfreier Nahrung ausschalten. Da hat sich denn die interessante Tatsache herausgestellt, daß die Kreatininausscheidung unter solchen Verhältnissen zwar individuelle Schwankungen aufweist, bei demselben normalen Individuum jedoch jahrelang konstant bleiben kann[1]). Es erinnert dies an die Beobachtungen von *Burian* und *Schur*, welche in Bezug auf die endogene Purinkomponente eine ähnliche individuelle Konstanz festzustellen vermochten.

Versuchen wir nunmehr, uns zurechtzulegen, inwiefern man berechtigt ist, einen Zusammenhang zwischen Gewebseiweißzerfall und Kreatinbildung im Stoffwechsel anzunehmen.

Wie Sie aus obigem Schema ersehen, nehmen wir an, daß weder das Nahrungseiweiß, noch das leicht mobilisierbare »zirkulierende« Eiweiß eine Quelle des Kreatins und seines Anhydrids, des Kreatinins bildet. Es ergibt sich dies ohne weiteres aus der Tatsache, daß die Kreatin-Kreatininausscheidung nicht etwa dem Gesamteiweißumsatze[2]) parallel geht, vielmehr von der Aufnahme eiweißhaltiger Nahrung innerhalb weiter Grenzen unabhängig erscheint.

Beziehung der Kreatin-Kreatininausscheidung zum Gewebseiweißzerfalle.

Dagegen sehen wir eine vermehrte Ausscheidung des Kreatins und Kreatinins vielfach dort in Erscheinung treten (— und dies scheint mir der Kernpunkt des ganzen Problemes zu sein —), wo

1) O. Folin (Waverley), Amer. Journ. of Physiol. **13**, 84 (1905). C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh (Physiol. Labor. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 161 (1908); **59**, 101 (1909).

2) J. Forschbach und S. Weber (Klinik Minkowski, Greifswald), Zentralbl. f. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. **1906**, 569.

Gewebseiweiß in größerem Umfange zerfällt, so im Hunger[1]), im Fieber[2]), beim Diabetes[3]), bei der Phloridzin-[4]) und Phosphorvergiftung[5]), beim Aufenthalte in einem sauerstoffarmen Medium[6]) und nach anstrengender Muskelarbeit[7]). Es ist nun in hohem Grade lehrreich, daß letzteres namentlich dann der Fall ist, wenn infolge mangelhafter Nahrungszufuhr die Arbeitsleistung gewissermaßen auf Kosten des arbeitenden Apparates erfolgt. Es scheint, daß die Arbeit beim vollernährten Menschen und Tiere nicht notwendigerweise zu einer Steigerung der Kreatin-Kreatininausscheidung führen muß; im Hungerzustande dagegen dürfte dies der Fall sein. Beim Phloridzindiabetes kommt es insbesondere dann zur vermehrten Ausscheidung von Kreatinin, wenn ungenügende Mengen von Kohlehydraten in der Nahrung vorhanden sind. Auch im Zustande des Eiweißhungers vermag man die Kreatin-Kreatininausscheidung durch Zufuhr von Kohlehydrat (insbesondere von Fett) herabzudrücken[8]). Es erinnert dies an die bekannte Gegenwirkung der Kohlehydrate in Bezug auf die Elimination der Azetonkörper; hier wie dort macht sich eben das Vermögen der Kohlehydrate geltend, den momentanen Bedarf des Organismus gewissermaßen durch direkte Zahlung mit kleiner Münze zu decken und so eine Liquidation der

---

1) E. P. Cathcart (Glasgow), Journ. of Physiol. **39**, 311 (1909). L. B. Mendel und W. C. Rose (Yale University), Journ. of biol. Chem. **10**, 255 (1911).

2) H. Rietschel, Jahrb. f. Kinderheilk. **61**, 621 (1905). O. af Klercker (Lund), Zeitschr. f. klin. Med. **68**, 22 (1909). A. Skutetzky (Klinik v. Jaksch, Prag), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 423 (1911).

3) R. A. Krause (Edinburg), Quarterl. Journ. of Physiol. **3**, 289 (1910). R. A. Krause und W. Cramer, Journ. of Physiol. **40**, 1 (1910.)

4) E. P. Cathcart und M. R. Taylor (Glasgow), Journ. of Physiol. **41**, 276 (1910).

5) G. Lefmann (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 476 (1908).

6) C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh (Labor. Pekelharing, Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 101 (1909).

7) **Ältere Literatur über die Beziehung des Kreatins zur Muskeltätigkeit:** (Liebig, Sarakow, Szelkow, Ranke, Nawrocki, C. Voit, Monari, Grocco, Moitessier, Gregor); vgl. O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**, 603—605 (1903).

8) L. B. Mendel und W. C. Rose (Yale Univers.), Journ. of biol. Chem. **10**, 213 (1911).

Vorratsbestände überflüssig zu machen. Daß kein unmittelbarer Zusammenhang, wohl aber ein Parallelismus, zwischen der Ausscheidung der Azetonkörper (Azidosis) und derjenigen des Kreatinins besteht[1]), ist infoferne leicht verständlich, als es sich ja in ersterem Falle um eine Liquidation von Fettdepots, im letzteren aber um eine solche der Organeiweißbestände handeln dürfte.

Muskelgewebe als Quelle des Kreatins.

Im Einklang mit der Vorstellung, daß eine Konsumption von Gewebseiweiß zur Neubildung von Kreatin führt, steht die (schon vor langer Zeit in *Hoppe-Seyler*s Laboratorium[2]) gemachte und kürzlich wieder bestätigte)[3]) Beobachtung einer Kreatinanreichung der Muskeln im Zustande der Inanition.

Daß die Muskulatur eine Quelle des Kreatins bilden kann, geht schon aus dem hohen Kreatingehalte derselben unmittelbar hervor. Eine mäßige Zunahme des Kreatin-Kreatiningehaltes ließ sich bei Reizung isolierter Froschmuskeln vom Nerven aus nachweisen[4]); auch ein in *Ringer*scher Flüssigkeit überlebendes Säugetierherz vermag nicht unerhebliche Mengen von Kreatin und Kreatinin an das umspülende Medium abzugeben[5]). Nach neueren Untersuchungen *Pekelharing*s und seiner Schüler gewinnt man den Eindruck, daß die tonische Kontraktur eines Muskels in höherem Grade, als die schnelle Kontraktion bei der gewöhnlichen Muskelarbeit befähigt ist die Abspaltung des Kreatins zu begünstigen[6]).

Nach den übereinstimmenden Angaben von *Gottlieb* und seinen Mitarbeitern sowie von *Seemann* (vgl. Bd. I, S. 148) muß man wohl (trotz der negativen Resultate *Mellanby*s) einstweilen vermuten, daß das Kreatin aus einer im Muskel enthaltenen kolloiden Vorstufe nicht nur durch vitale, sondern unter Umständen auch

1) E. P. Cathcart und M. R. Taylor, l. c.

2) B. Demant, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 388 (1879).

3) L. B. Mendel (Yale University), Journ. of biol. Chem. **10**, 255 (1911).

4) T. Graham-Brown und E. P. Cathcart, Journ. of Physiol. **37**, XIV (1908).

5) S. Weber (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. für exper. Pathol. **58**, 93 (1907).

6) C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**,415 (1905). C. J. C. van Hoogenhuyze, Jahresber. f. Tierchem. **39**, 445 (1909). C. A. Pekelharing und C. J. C. Hoogenhuyze, ibid. **64**, 262 (1910). C. A. Pekelharing, ibid. **75**, 207 (1911).

durch postmortale autolytische Vorgänge abgespalten werden kann[1]). Beim weiteren Verlaufe der Autolyse wird das Kreatin eventuell einer teilweisen Anhydrierung zu Kreatinin unterliegen und es können beide Substanzen sodann einer fermentativen Zerstörung anheimfallen.

Kreatinabspaltung aus anderen Organen.

Nehmen wir also — vorläufig wenigstens — die Entstehung des Kreatins bei der Muskelautolyse als gegebene Tatsache, so ergibt sich weiterhin die Frage, ob wir die Fähigkeit der autolytischen Kreatinabspaltung als eine Besonderheit des Muskelgewebes anzusehen haben oder ob vielmehr auch anderen Organen dieses Vermögen zukommt. *Gottlieb* und *Stangassinger*[2]) haben, (nachdem sie bei Preßsaftversuchen beobachtet hatten, daß, ebenso wie Muskeln, auch Nieren in einem ersten Stadium der Autolyse reicher an Kreatin und Kreatinin werden), es auf Grund von Durchblutungsversuchen für wahrscheinlich gehalten, »daß recht verschiedene Organe als Orte der Entstehung des Blutkreatins in Betracht kommen. Die Bildung von Kreatin bei der Durchblutung der Leber gutgefütterter Tiere erscheint recht erheblich ... Es ist deshalb wohl möglich, daß die Leber intra vitam eine Hauptbildungstätte des Kreatins darstellt.« Man wird jedoch nicht verkennen dürfen, daß das im bezug auf die Topographie der Kreatinbildung bisher vorliegende Material ein außerordentlich dürftiges ist. Der Umstand, daß viele Organe Kreatin enthalten und daß auch viele Bakterien[3]) Kreatinin zu produzieren vermögen, spricht vielleicht dafür, daß wir es hier mit einer weitverbreiteten Funktion lebender Zellen zu tun haben.

Funktionsprüfung der Leber.

Ebensowenig vermögen uns unsere Kenntnis in bezug auf die Topographie der anderen Phasen des Kreatinstoffwechsels (nämlich der Anhydrierung des Kreatins zu Kreatinin und der Zerstörung beider Substanzen) irgendwie zu befriedigen.

---

1) F. Urano (Labor. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **9**, 104 (1906). R. Gottlieb und R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 1 (1907). A. Rothmann (Labor. Gottlieb), ibid. **57**, 131 (1908). J. Seemann, Zeitschr. f. Biol. **55**, 322 (1908); **69**, 333 (1907). E. Mellanby, Journ. of Physiol. **36**, 447 (1908).

2) R. Gottlieb und R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 322, 336 (1908).

3) N. Antonoff, Zentralbl. f. Bakter. **43**, 209 (1907).

Man hatte gehofft, daß das Studium des Kreatinstoffwechsels Anhaltspunkte für eine Funktionsprüfung der Leber liefern würde, in dem Sinne etwa, daß die Leber der Sitz der fermentativen Anhydrierung des Kreatins wäre. Bei Phosphorvergiftung[1]) und bei degenerativen Prozessen im Bereiche des Leberparenchyms, insbesondere beim Leberkarzinom[2]) soll das Kreatin im Harne auf Kosten des Kreatinins vermehrt sein. Dazu ist aber zu bemerken, daß die Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe den Kreatinstoffwechsel nicht merklich beeinflußt[3]). Ebensowenig vermochte mein Schüler *H. Ishihara*[4]) im Verlaufe der subchronischen Phosphorvergiftung an Hunden irgend etwas von einer derartigen Beeinflussung zu bemerken. Ich glaube also nicht, daß die klinische Funktionsprüfung der Leber von dieser Seite her viel zu erwarten hat.

Beziehung des Kreatinstoffwechsels zu Vorgängen im weiblichen Sexualapparate.

Recht interessant ist dagegen die Wahrnehmung einer gewissen Korrelation zwischen dem Kreatinstoffwechsel und dem Zyklus von Vorgängen im weiblichen Sexualapparate. Das Kreatin tritt im Harne von Frauen nach der Menstruation vermehrt auf, während es in der intermenstruellen Periode ganz fehlen kann. Auch die letzte Periode der Gravidität, ebenso wie die postpuerperale Involution des Uterus[5]) kann mit einer vermehrten Kreatinausscheidung einhergehen. Es scheint mir ziemlich willkürlich, wenn man die Vorgänge durch ein herabgemindertes Anhydrierungsvermögen der Leber erklären will; es hat sicherlich mindestens ebensoviel für sich, wenn man dabei an Vorgänge innerhalb der Muskelmasse des Uterus

1) G. Lefmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 468 (1908).

2) C. J. C. Hoogenhuyze und H. Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 161 (1908).

3) E. S. London und N. Bolgarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 465 (1909). C. Towles und C. Voegtlin (John Hopkins Univ.), Journ. of biol. Chem. **10**, 479 (1912).

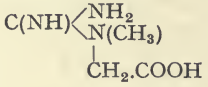
4) H. Ishihara (Physiol. Univers.-Inst. Wien), Biochem. Zeitschr. **41**, 315 (1912).

5) R. A. Krause (Edinburgh), Quarterly Journ. of Physiol. **4**, 293 (1911). R. A. Krause und W. Cramer, Journ. of Physiol. **42**, Proc. Phys. Soc. XXXIV (1911). J. R. Murlin (New York), Amer. Journ. of Physiol. **28**, 422 (1911).

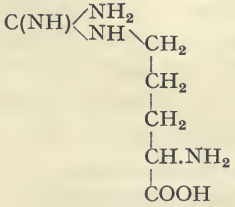
denkt; schließlich ist aber die eine Vorstellung ebenso unbewiesen wie die andere. Immerhin aber haben Versuche am überlebenden Uterus ergeben, daß die pro Gramm Muskelsubstanz produzierte Kreatinmenge mit der Arbeitsleistung des Organes anstieg[1]).

Möglichkeit einer Entstehung des Kreatins aus dem Arginin.

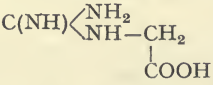
Fragen wir uns endlich, ob wir irgend etwas darüber wissen, aus welcher Quelle das Kreatin in letzter Linie stammt, so müssen wir ehrlicher Weise eingestehen, daß dies nicht der Fall ist. Wahrscheinlich stammt es aus dem Eiweiß. Auch wenn es wirklich sicher bewiesen wäre, daß das Kreatin bei der Organautolyse neugebildet wird, so wäre damit noch nicht gesagt, daß es gerade aus den Eiweißkörpern entstanden sein müsse; es könnten ja auch noch andere Organbestandteile bekannter und unbekannter Art hierfür in Betracht kommen. Sehen wir aber das Formelbild des Kreatins an und vergleichen wir dasselbe mit demjenigen des Arginins,



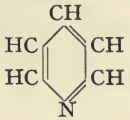
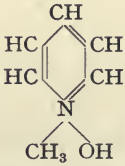
Kreatin



Arginin

so wird uns unser biochemisches Gefühl sagen (— Sie sehen, wir kommen ohne ein solches heute wirklich mit bestem Willen nicht aus —), daß ein Zusammenhang dieser Dinge, wenn auch nicht bewiesen, so doch a priori außerordentlich wahrscheinlich ist. Durch einen typischen Oxydationsvorgang könnte aus dem Arginin, welches ja einen der Hauptbestandteile des Eiweißmoleküles bildet, die Guanidinessigsäure  hervorgehen, und dann bedarf es nur noch eines einfachen Methylierungsvorganges, um das Kreatin fertigzustellen. Wir kennen aber eine ganze Reihe von Beispielen, welche uns zeigen, daß der Organis-

1) Rübsamen und Gusikoff (Klinik E. Kehrer, Bern), Arch. f. Gynäkol. **95**, 461 (1912).

mus über Mittel verfügt, um derartige Methylierungen zuwege zu bringen. So kann im Stoffwechsel aus telluriger oder seleniger Säure, wie *Franz Hofmeister*[1]) beobachtet hat, Tellur- bzw. Selenmethyl, aus Pyridin  nach *His*[2]) das Methylpyridylammoniumhydroxyd  , aus Diäthylsulfid $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!S$ nach *Neuberg* und *Grosser*[3]) Diäthylmethylsulfiniumhydroxyd $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!S\!<\!\begin{matrix}CH_3\\OH\end{matrix}$ entstehen. Ich vermag also nicht recht einzusehen, warum man dem Stoffwechsel die Fähigkeit, die Guanidinessigsäure zu methylieren, nicht zumuten sollte. Auch das negative oder wechselnde Ergebnis von Versuchen, die Kreatin- und Kreatininausscheidung und den Kreatingehalt der Muskeln durch Zufuhr von Guanidinessigsäure oder von argininreichen Eiweißkörpern zu beeinflussen[4]), scheint mir wenig zu beweisen; wir wissen ja zur Genüge, daß es keineswegs immer gelingt, die Vorgänge beim Zerfalle der Eiweißkörper organisierter Gewebe im lebenden Körper durch die künstliche Zufuhr ihrer Bruchstücke willkürlich zu produzieren.

Andere Harnbasen. Methylguanidin, Dimethylguanidin, Vitiatin.

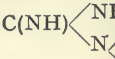
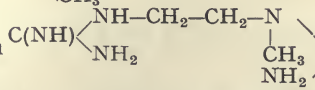
Neben dem Kreatin und dem Kreatinin können im Harne unter Umständen kleine Mengen anderer Basen auftreten, die zu den genannten Substanzen in naher Beziehung stehen. So ist im Marburger physiologischen Institute aus normalem Menschenharne das Methylguanidin $C(NH)\!<\!\begin{matrix}NH_2\\NH.CH_3\end{matrix}$ auf dem Wege der schwer

1) F. Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. **33**, 198 (1894).

2) W. His, Arch. f. exper. Pathol. **22**, 253 (1887).

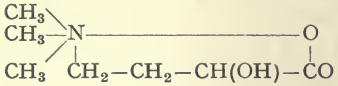
3) C. Neuberg und Großer, 2. Tagung d. d. physiol. Ges. 1905, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 316 (1905).

4) W. Czernecki (Labor. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 294 (1905). M. Jaffe, ibid. **48**, 430 (1906). G. Dorner (Labor. Jaffe) ibid. **52**, 225 (1907). O. af Klerker, Hofmeisters Beitr. **8**, 59 (1906). E. Mellanby, l. c.

löslichen Pikrolonsäureverbindung isoliert worden und im Harne von Hunden hat sich nach Verfütterung von Fleischextrakt Dimethylguanidin  gefunden. Auch das Vitiatin, dem die Konstitution  zugeschrieben wird, (vgl. Bd. I, S. 149), ist im Harne angetroffen worden[1]).

Kleine Mengen von Methylpyridin dürften pflanzlichen Genußmitteln ihre Entstehung verdanken; werden doch Pyridinkomplexe sowohl mit dem Nikotin des Tabakrauches als auch mit Bestandteilen des Kaffees dem Körper zugeführt[2]).

Novain.

Außerdem kommen aber im Harne auch geringe Mengen von Basen vor, die mehrere Methylgruppen an einem Stickstoffatome tragen. *Kutscher*[3]) hat das Novain vorgefunden; [ich sagte Ihnen bereits, daß dasselbe als identisch mit dem Karnitin  angesehen werden darf. (Bd. I, S. 151);] daneben fand sich ein »Reduktonovain«, das sich zum Novain verhalten soll, wie das Neurin zum Cholin. Derartige Basen sind geeignet, bei der Destillation mit Alkali Trimethylamin abzuspalten.

Trimethylamin.

In bezug auf die Frage, ob Trimethylamin als solches im Harne vorkommt, hat *Takeda*, ein Schüler *Kutschers*, die Notwendigkeit der Anwendung eines wenig eingreifenden Vakuumdestillationsverfahrens betont. Der Rückstand des in verdünnter Salzsäure aufgefangenen Harndestillates wurde in eine alkohollösliche und -unlösliche Fraktion getrennt, und aus letzterer die Goldchloridverbindung des Trimethylamins gewonnen[4]).

Takeda fand, daß präformiertes Trimethylamin im Hunde-

1) F. Kutscher und Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 422 (1906); **49**, 81 (1906). W. Achelis, ibid. **50**, 10 (1906). Fr. Kutscher, ibid. **51**, 457 (1907). R. Engeland, ibid. **57**, 49 (1908).

2) F. Kutscher, l. c.

3) F. Kutscher, l. c.

4) Takeda (Physiol. Inst. Marburg), Pflügers Arch. **129**, 82 (1909).

und Pferdeharne fehlt, im Menschenharne aber vielleicht zuweilen vorhanden ist, jedenfalls aber bei der ammoniakalischen Harngärung auftritt.

Erdmann vermochte im normalen frischen Menschenharne kein Trimethylamin nachzuweisen. Dagegen hat es sich herausgestellt, daß, wenn man den Harn etwa zum Zwecke der Kjedahlbestimmung mit konzentrierter Schwefelsäure zersetzt, die Flüssigkeit sodann nach der Entfärbung alkalisch macht und destilliert, alkyliertes Amin, und zwar auch Trimethylamin mit dem Ammoniak übergeht[1]).

Mein Schüler *Kinoshita*[2]) ging so vor, daß er die flüchtigen Amine aus dem Harne bei Gegenwart von Magnesia unter vermindertem Drucke abdestillierte und in einer mit verdünnter Salzsäure beschickten Vorlage auffing. In dem Salzrückstande, welcher beim Eindunsten des Destillates zurückblieb und der aus einem Hauptanteile von Ammoniumchlorid mit einer geringen Beimengung der Chloride anderer flüchtiger Basen bestand, wurde die Menge des an Stickstoff gebundenen Alkyls nach dem Verfahren von *J. Herzig* und *H. Meyer* bestimmt und die Berechnung auf die vorläufige Annahme basiert, daß das Alkyl wesentlich in Form von Trimethylamin vorhanden sei. In Übereinstimmung mit den vorerwähnten Befunden ergab sich nun, daß die aus normalem, ganz frischem Harne abdestillierbare Menge von Trimethylamin außerordentlich gering ist. Auch die Erwartung, durch Säure- oder Alkalihydrolyse wesentlich größere Trimethylaminmengen zu erhalten, hat sich nicht erfüllt. Etwas größere Mengen der Base fanden sich in gefaulten Harnen und die größten Basenwerte (etwa 3—6 Zentigramm im Liter Harn) wurden in einigen Harnen angetroffen, die mit oder ohne Toluolzusatz längere Zeit bei Zimmertemperatur gestanden hatten, derart, daß man an die Abspaltung des Trimethylamins aus einer Muttersubstanz durch einen fermentativen Prozeß denken muß. Zweifellos aber ist die physiologische Bedeutung des Auf-

1) O. Folin, C. C. Erdmann (Waverley), Journ. of biol. Chem. **3**, 83 (1907); **8**, 41, 57 (1910); **9**, 85 (1911).

2) T. Kinoshita (Physiol. Univers.-Inst. Wien), Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 17 (1910).

tretens von Trimethylamin im Harne von früheren Untersuchern[1]) ganz erheblich überschätzt worden.

Arnoldsche Reaktion.

Schließlich möchte ich noch eine eigentümliche Substanz erwähnen, welche insbesondere nach dem Genusse von Fleisch oder von Fleischbrühe im Harne auftritt und die »*Arnold*sche Reaktion« verursacht. Auf Zusatz von Nitroprussidnatrium und Alkali tritt eine Violettfärbung auf, die nach Essigsäurezusatz in Blau übergeht. Das Wesen dieser Reaktion ist unbekannt; die ihr zugrundeliegende Substanz ist jedenfalls sehr empfindlich und verschwindet bereits nach einigen Tagen aus dem Harne, selbst wenn derselbe unter Sublimatzusatz aufbewahrt wird. Man hat diese Reaktion als »typische Fleischreaktion« hinstellen wollen, doch scheint dies nicht zutreffend zu sein, da die Reaktion unter Umständen auch nach dem Genusse von Milch, Käse und Eiern beobachtet worden ist[2]).

Reststickstoff des Harnes.

Man hat sich nun wiederholt die Frage vorgelegt, ob, wenn man in einem Harne den Stickstoff der bekannten Harnbestandteile addiert und die Summe mit dem Gesamtstickstoffe vergleicht, sich eine merkliche Differenz herausstellt. Es hat sich nun gezeigt, daß dies tatsächlich der Fall ist. Weitaus der größte Teil des Stickstoffs, den man unter normalen Verhältnissen und bei reichlicher Ernährung wohl auf etwa 87—95% des Gesamtstickstoffes schätzen darf[3]), entfällt beim Menschen und beim Säugetiere ja natürlich auf den Harnstoff. Berechnet man dann den Anteil des Stickstoffes, welcher auf die Harnsäure, die Purinbasen und das Kreatinin, die Hippursäure, und das Ammoniak entfällt, so bleibt ein Stickstoffrest übrig, der im Menschenharne von *Donzé* und *Lambling*[4]) auf $2\frac{1}{2}$—$8\frac{1}{2}$%, von *Folin* auf etwa

1) C. Serana und A. Percival, Jahresber. f. Tierchem. **29**, 338 (1899). F. de Filippi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 433 (1906).

2) V. Arnold (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 397 (1906). Th. Holobut (Lemberg), ibid. **56**, 117 (1908). X. Buß, Inaug.-Dissert., Zürich 1910, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, Nr. 1702. J. Caretti, Bull. Scienze Med. **80**, 253 (1909).

3) Vgl. B. Schöndorff, Pflügers Arch. **117**, 275 (1907).

4) G. Donzé und E. Lambling, Journ. de Physiol. **5**, 225 (1903). O. Folin, Americ. Journ. of Physiol. **13**, 45 (1905). L. C. Maillard, Journ. de Physiol. **10**, 1017 (1908).

5%, von *Maillard*[1]) auf 11% des Gesamtstickstoffes geschätzt worden ist. Diese Verhältnisse erfahren sogleich eine Verzerrung, sobald die Ernährung eine abnormale wird und zwar ist es vor allem der Harnstoff, der auf Kosten des Ammoniaks überall dort abnimmt, wo Gelegenheit zum Auftreten einer »Azidose« gegeben ist. *O. Folin* sah bei möglichster Einschränkung des Eiweißstoffwechsels durch Verabreichung einer Stärke-Rahm-Kost den Harnstoffstickstoff bis auf 60% des Gesamtstickstoffes absinken. Doch scheint dies noch lange nicht die unterste Grenze zu sein. Bei einem Irrsinnigen, der fast gar keine Nahrung zu sich nahm, hat *Folin*[1]) nur 15% des Gesamtstickstoffes als Harnstoff, 40% als Ammoniak vorgefunden; ich würde diesen Zahlen sicherlich keinen Glauben schenken, wenn sie nicht von einem Meister der analytischen Harnmethodik herrühren würden. Ich erinnere Sie übrigens daran, daß ähnlich perverse Stoffwechselverhältnisse beim winterschlafenden Murmeltiere beobachtet (s. o. S. 116) und im Sinne einer außerordentlichen Vermehrung der Aminosäuren auf Kosten des Harnstoffes gedeutet worden sind.

Oxyproteinsäuren.

Es hat sich nun herausgestellt, daß aller Wahrscheinlichkeit nach weitaus der Hauptanteil des »non dosé« im Harne, des unbestimmten Stickstoffrestes, auf die Gruppe der Oxyproteinsäuren entfällt.

Wir haben schon früher, als von der Ausscheidung der Schlakenstoffe des Eiweißstoffwechsels bei Karzinomkranken die Rede war (Bd. I, S. 547—551), Gelegenheit gehabt, uns mit den Oxyproteinsäuren zu beschäftigen. Die von *St. Bondzynski* und *R. Gottlieb*[2]) im Jahre 1897 im Harne entdeckten Oxyproteinsäuren stellen eine Gruppe stickstoff- und schwefelhaltiger, anscheinend hochmolekularer Eiweißderivate dar, welche dadurch gekennzeichnet erscheinen, daß sie von saurer Natur sind, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Barytsalze geben und durch Quecksilberazetat bei schwach alkalischer Reaktion fällbar sind. Dieselbe tragen durchaus nicht mehr den Charakter von Polypeptiden, indem ihnen sowohl die Biuretreaktion, als auch

1) O. Folin, l. c.

2) St. Bondzynski und R. Gottlieb, Zentralbl. f. d med. Wiss. **1897**, Nr. 33.

die, anderen hochmolekularen Eiweißderivaten eigentümliche, Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure bei Gegenwart eines Überschusses von Mineralsäure im allgemeinen abgeht. Durch die Untersuchungen *Bondzynski*s und seiner Mitarbeiter[1]) hat es sich herausgestellt, daß eine Aufteilung der Oxyproteinsäuren durch Schwermetallsalzfällung möglich ist und zwar wurden dieselben in die durch Bleiessig fällbare Alloxyproteinsäure, die durch Quecksilberazetat bei saurer Reaktion fällbare Antoxyproteinsäure und die erst bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion fällbare Oxyproteinsäure gesondert. Den polnischen Autoren verdanken wir auch die wichtige Feststellung, daß die Antoxyproteinsäure-Fraktion den gelben Harnfarbstoff, das Urochrom, einschließt. *Moritz Weisz*[2]) hat bei seinen (teilweise im Wiener physiologischen Institute ausgeführten) Untersuchungen weiterhin festgestellt, daß das Urochrom aus einem Chromogen, dem Urochromogen hervorgeht, welches ebenfalls den Oxyproteinsäuren angehört. Dieses Chromogen erscheint überdies durch zwei sehr auffallende Merkmale wohl charakterisiert: Einerseits durch sein Vermögen, bei Oxydation in Urochrom überzugehen, derart, daß eine ganz schwach gelbgrünlich gefärbte Lösung desselben bei tropfenweisem Permanganatzusatze eine sehr intensive gelbe Färbung annimmt. Andererseits ist aber das Urochromogen interessanterweise der Träger der rätselhaften *Ehrlich*schen Diazoreaktion. Nachdem es bereits den polnischen Autoren aufgefallen war, daß die Antoxyproteinsäure die bekannten Färbungen mit den gebräuchlichen Diazoreagentien gibt,

Fraktionierung der Oxyproteinsäuren.

---

1) St. Bondzynski und K. Panek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2959 (1903). St. Bondzynski, St. Dombrowski, K. Panek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 83 (1905). St. Dombrowski, ibid. **54**, 188 (1907). Bull. de l'Acad. de Crocavie; Cl. des sciences math. et natur., October 1907. J. Browinski und St. Dombrowski, Journ. de Physiol. **10**, 819 (1908). W. Gawinski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 458 (1909). St. Bondzynski, Kosmos **35**, 680 (1910).

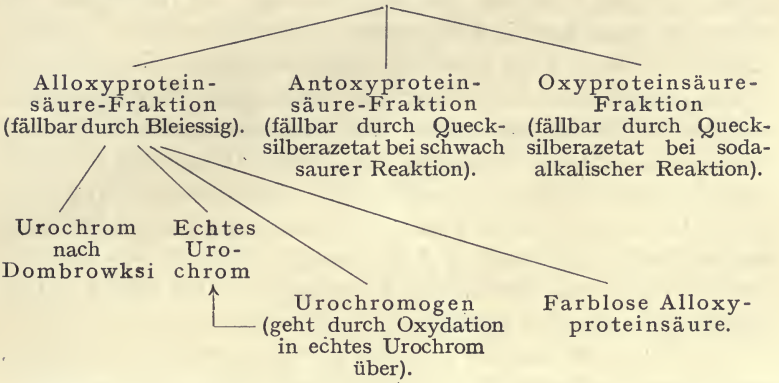
2) M. Weisz (Heilanstalt Alland), Wiener klin. Wochenschr. **1907**, Nr. 31. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose **8**, 117 (1907); Biochem. Zeitschr. **27**, 175 (1910); **30**, 333 (1911) (ausgef. unter Leit. v. O. v. Fürth, Physiol. Inst. Wien). Med. Klinik **1910**, Nr. 92; Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 25.

ist der Zusammenhang zwischen Urochromogen und Diazoreaktion von *M. Weisz* aufgedeckt worden.

Sie sehen also, daß wir es mit einem recht verwickelten Komplexe von Erscheinungen zu tun haben. Ich hoffe aber, daß nachstehendes Schema[1]) Ihnen den gegenwärtigen Stand des Problemes der Proteinsäurefraktionierung ausreichend klar machen wird:

Proteinsäurefraktion

(d. i. die Fraktion jener Substanzen, die wasserlösliche, durch Alkohol fällbare Barytsalze bilden.)



Die Alloxyproteinsäurefraktion scheint unter Umständen viererlei Substanzen zu enthalten: Das Urochrom *Dombrowski*s (welches durch seine Fällbarkeit durch neutrales Bleiazetat und durch Kupferazetat, sowie durch die Unlöslichkeit seines Bleisalzes in verdünnter Essigsäure ausgezeichnet ist); das echte Urochrom nach *Weisz*, sowie die farblose Alloxyproteinsäure der polnischen Autoren. Das echte Urochrom, d. h. der normale gelbe Harnstoff, ist mit dem Urochrom *Dombrowski*s nicht identisch und durch die Löslichkeit seines Bleisalzes in verdünnter Essigsäure von demselben abtrennbar. Außerdem findet sich das in pathologischen Harnen vorkommende Urochromogen (bei vorsichtiger Fällung, wenn Bleiessigüberschuß vermieden wird) größtenteils in dieser Fraktion; sonst findet es sich allerdings in der Antoxyproteinsäurefraktion.

1) M. Weisz, Biochem. Zeitschr. **30**, 338 (1911).

M. Weisz[1]) hat ein kolorimetrisches Verfahren ausgearbeitet, welches die vergleichsweise kolorimetrische Schätzung des Urochrom- und Urochromogengehalt des Harnes mit ausreichender Genauigkeit ermöglicht. Dabei wird der Harn zunächst durch Sättigung mit Ammonsulfat von anderweitigen Farbstoffen (wie Urobilin, Hämatoporphyrin und Uroerythrin) befreit und die Farbe des Filtrates sodann mit Hilfe eines Dubosqcolorimeters mit einer Echtgelblösung von bestimmtem Gehalte verglichen. Ist neben dem Urochrom auch Urochromogen vorhanden, so wird vorsichtig verdünnte Permanganatlösung hinzugefügt, solange noch eine deutliche Zunahme der Gelbfärbung zu sehen ist, oder bis die *Ehrlich*sche Diazoreaktion eben anfängt, negativ zu werden und dann wie früher verfahren. Die Differenz des Urochromgehaltes vor und nach vollzogener Oxydation gibt ein Maß für die Menge vorhandenen Urochromogens. Bei Untersuchung von Harnen mit positiver Diazoreaktion ergab sich stets eine direkte Proportionalität zwischen der Intensität der Diazoreaktion und dem Urochromogengehalte. Die Einfachheit der Technik und die Empfindlichkeit der Urochromogenreaktion mit Permanganat ermöglicht es, die Diazoreaktion durch die erstere zu ersetzen.

Chemische Stellung des Urochroms.

In bezug auf die chemische Stellung des Urochroms, also jenes Harnfarbstoffes, der die gelbe Farbe des normalen Harnes in erster Linie bedingt, läßt sich vorderhand wohl nicht viel mehr aussagen, als daß es sich hier um eine Substanz aus der Klasse der Eiweißschlakenstoffe handeln dürfte, welche sich hinsichtlich ihrer Lösungs- und Fällungsverhältnisse den Oxyproteinsäuren anreiht. Hinsichtlich des Schwefelgehaltes des Urochroms besteht ein Widerspruch zwischen den Angaben der genannten polnischen Autoren, welche den Farbstoff schwefelhaltig fanden und den Befunden aus *Hofmeister*s Laboratorium[2]); letztere haben ergeben, daß der gelbe Farbstoff, den man dem Harne durch Tierkohle entziehen und aus dieser durch Eisessig freimachen kann, (—wegen der reichlichen Pyrrolmenge, die derselbe bei

1) M. Weisz, Biochem. Zeitschr. **30**, 345 (1911).

2) H. Hohlweg, K. E. Salomonsen, St. Mancini (Physiol. chem. Labor. Straßburg), Biochem. Zeitschr. **13**, 199, 205, 208 (1908).

trockener Destillation liefert, »Uropyrryl «genannt —), schwefelfrei ist. Es wäre denkbar, daß dieser Widerspruch in dem Umstande seine Erklärung findet, daß aus dem Urochrom, welches so locker gebundenen Schwefel enthält, daß durch Alkali bereits in der Kälte Schwefelwasserstoff abgespalten wird[1]), auch bei obiger Darstellungsprozedur eine Schwefelabspaltung stattgefunden hat; wirklich bewiesen ist dies aber nicht. Vielleicht in unmittelbarem Zusammenhange mit einer derartigen Schwefelabscheidung steht das dem Urochrom eigentümliche Reduktionsvermögen, welches durch Abscheidung von Jod aus Jodsäure titrimetrisch direkt gemessen werden kann[2]). Sehr wahrscheinlich ist die Annahme, daß das Urochrom seine Farbstoffnatur dem Umstande verdanken dürfte, daß es einen der zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles (bzw. ein Umwandlungsprodukt eines solchen) in irgend einer Form einschließt. Dagegen liegt für irgend eine Beziehung des Urochroms zum Hämatin und Urobilin nicht der allermindeste Anhaltspunkt vor. Einen direkten Hinweis auf die zyklische Natur des Urochroms dürfen wir in der schönen Diazoreaktion des Urochromogens erblicken. (Eine, wenn auch weniger schöne Farbenreaktion geben Diazoverbindungen übrigens auch mit dem fertigen Urochrom: dieselbe entspricht ungefähr der Diazoreaktion des normalen Harnes)[3]). Der Umstand, daß beim Kochen von Urochrom mit Salzsäure melaninartige Produkte[4]) (»Uromelanine«) auftreten können, spricht, nach dem, was ich Ihnen über das Wesen der Melaninbildung früher (Bd. I, S. 526ff.) mitgeteilt habe, sicherlich nicht gegen die zyklische Natur des Urochroms und es ist ganz einleuchtend, daß gewisse ringförmige Komplexe des Eiweißmoleküles der totalen Zerstörung im Stoffwechsel ent-

---

1) St. Bondzynski, St. Dombrowski und K. Panek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 83 (1905). St. Dombrowski, ibid. **62**, 358 (1909).

2) J. Browinski und St. Dombrowski, Journ. de Physiol. **10**, 819 (1908).

3) K. Feri (Klinik Chvostek, Wien) empfiehlt den Ersatz des Ehrlichschen Reagens durch Azophenrot, d. i. Paranitrodiazobenzolsulfat $(NO_2.C_6H_4—N = N—)_2SO_4$ (Wiener klin. Wochenschr. **1912**, Nr. 24).

4) J. Dombrowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 188 (1907); **62**, 358 (1909).

gehen und schließlich als Harnfarbstoffe zum Vorschein kommen können. In dem meiner Leitung anvertrauten Laboratorium sind Versuche, betreffend die Frage der Beteiligung des Histidins am Aufbau des Urochroms gegenwärtig im Gange und zwar denken wir gerade an diese Verbindung, weil dieselbe unter den Bruchstücken des Eiweißmoleküls (neben dem Tyrosin) durch ihre Diazoreaktion ausgezeichnet ist.

Echtes Urochrom und das Urochrom Dombrowskis.

Die hochgradige Zersetzlichkeit des gelben Harnfarbstoffes ist auch Ursache der Meinungsdifferenzen, welche in bezug auf denselben zwischen *M. Weisz* und den polnischen Autoren obwalten. Während die Letzteren das von ihnen dargestellte Urochrom als den eigentlichen Harnfarbstoff ansehen, unterscheidet *Weisz*, wie erwähnt, zwischen dem echten Urochrom und dem Urochrom *Dombrowski*s. Wir sind nunmehr zu der Anschauung gelangt, daß das letztere Produkt, welches aus dem Harne mit Hilfe seiner Fällung durch Kupferazetat und Zerlegen der Kupferverbindung mit Schwefelwasserstoff isoliert worden ist, nichts anderes ist, als ein oxydatives Umwandlungsprodukt des echten Urochroms. *Browinski* und *Dombrowski*[1]) betonen in ihrer letzten Publikation mit besonderem Nachdrucke, »daß das Urochrom eine außerordentlich leicht zersetzliche und besonders leicht oxydierbare Verbindung ist. Seine Fällung mit Kupferazetat aus dem Harn, sowie aus reinen Lösungen beruht auf der Bildung einer wasserlöslichen Cuproverbindung; sie kann somit nur unter Reduktion des Kupferazetats erfolgen. Die Fällung des Urochroms mit Kupferazetat ist deshalb unvollständig, weil sie notwendigerweise mit der Oxydation eines Teiles des Urochroms verbunden ist.« Soweit sind wir mit den polnischen Autoren durchaus gleicher Meinung. Jetzt kommt aber der Punkt wo unsere Ansichten diametral auseinandergehen: »Das in Lösung zurückbleibende Oxydationsprodukt des Harnfarbstoffes«, heißt es weiter, »erteilt den Filtraten von Kupferniederschlägen die schwache gelbe Farbe, welche denselben noch eigen ist.« Dementsprechend wäre also dasjenige, was sich im Filtrate findet, ein geringfügiger, der Fällung entgangener, durch Oxydation veränderter Rest des echten Harn-

1) J. Browinski und St. Dombrowski (Med.-chem. Inst. Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 105 (1912).

farbstoffes. Tatsächlich aber liegt die Sache, wie *Weisz* durch seine kolorimetrischen Bestimmungen gezeigt hat[1]), gerade umgekehrt: Wenn man das Urochrom *Dombrowskis* (einen fahlbraungelben Farbstoff) entfernt hat, so ist weitaus die Hauptmenge des Harnfarbstoffes noch im Filtrate vorhanden, und derselbe weist die charakteristische reine Färbung des ersteren (gelb mit grünlichem Stich) auf. Jeder Unbefangene wird auch zugeben müssen, daß, wenn man weiß, daß eine Substanz sehr leicht oxydierbar ist, es an sich wenig zweckmäßig ist, ein Oxydationsmittel, wie das Kupferazetat, zu ihrer Reindarstellung zu verwenden. Hat man dies aber doch getan und überdies noch ausdrücklich festgestellt, daß eine Oxydation bei dem Darstellungsverfahren sich tatsächlich vollzogen hat, so ist damit doch schon gesagt, daß man nichts anderes als ein Oxydationsprodukt in die Hände bekommen konnte.

Es mag übrigens sein, daß auch schon im Harne sich ein Teil des echten Urochroms unter Bildung seines Oxydationsproduktes spontan zersetzt. Jedenfalls ist aber nicht das Urochrom *Dombrowskis*, sondern der von *Weisz* als »echtes Urchrom« bezeichnete Farbstoff als der native gelbe Harnfarbstoff anzusehen. Die polemischen Ausfälle, mit welchen die genannten Autoren ihre letzte Publikation zu würzen für gut hielten, vermögen an diesem Tatbestande nicht das Geringste zu ändern.

Quantitative Bestimmung der Oxyproteinsäuren.

Die Aufklärung der physiologischen Rolle und Bedeutung der Substanzen aus der Gruppe der Oxyproteinsäuren rückt nur langsam vom Flecke. Es liegt dies in erster Linie an dem Umstande, daß man die methodischen Schwierigkeiten einer quantitativen Bestimmung derselben noch nicht überwunden hat. Ich habe Ihnen dies schon früher, als von der Ausscheidung der Oxyproteinsäuren, sowie des Neutralschwefels bei Karzinomkranken die Rede war (Bd. I, S. 547—551), ausführlich auseinandergesetzt. Kürzlich hat *F. Erben*[2]) der Methode, die *Ginsberg*[3])

1) M. Weisz, Biochem. Zeitschr. **30**, 340 (1911).

2) F. Erben (Wien), Internat. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **2**, 252 (1911).

3) W. Ginsberg (Wiener physiol. Univers.-Inst.), Hofmeisters Beitr. **10**, 411 (1907).

zur Bestimmung der Oxyproteinfraktion des Harnes empfohlen hatte, den Vorwurf gemacht, daß dabei außer der Oxyproteinsäure unbedingt alle Aminosäuren mitgefällt werden. Gegen die Berechtigung dieses Einwurfes spricht aber der Umstand, daß *Ginsberg* in seiner Oxyproteinsäurefraktion nur geringe Mengen von Aminosäurestickstoff durch Formoltitration, sowie durch das Verfahren von *van Slyke* (Bd. I, S. 18) nachzuweisen vermochte[1]). Wenn also *Erben* das *Ginsberg*sche Verfahren kurzerhand als »unbrauchbar« bezeichnet, so ist demgegenüber zu bemerken, daß diese Methode, wie ich Ihnen schon sagte (Bd. I, S. 548), von meinem Ideale eines exakten Bestimmungsverfahrens zwar recht weit entfernt ist, aber sicherlich noch immer viel mehr zu leisten vermag, als die Methode von *Erben*, der nur die Antoxyproteinsäuren durch Fällung des Barytsyrups mit Quecksilberazetat bei schwach essigsaurer Reaktion herauszufraktionieren versuchte. Diese Fraktionierung muß aber als eine durchaus willkürliche bezeichnet werden, — schon deswegen, weil, wie wir gesehen haben, ein Teil der Quecksilbersalze der Oxyproteinsäuren in einem größeren Überschusse von Essigsäure löslich ist. Dagegen soll anerkannt werden, daß es sich empfehlen dürfte, eine Modifikation der *Ginsberg*schen Methode in dem Sinne auszuarbeiten, daß man eine etwaige Beimengung einerseits von Harnstoff, andererseits von Aminosäuren in der Fraktion der Oxyproteinsäuren ermittelt und durch eine Korrektur berücksichtigt. Dementsprechend möchte ich den für den Oxyproteinsäuregehalt des normalen Harnes angegebenen Werten (3—7% des Gesamt N für den Erwachsenen[2]), 10% für den Neugeborenen[3])) nur eine provisorische Bedeutung zuerkennen.

Oxyproteinsäureausscheidung unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Es scheint, daß die Oxyproteinsäuren am »Reststickstoffe« des Blutes einen größeren Anteil besitzen, als an demjenigen des Harnes (— angeblich soll bis 40% des Reststickstoffes des Blutserums hierher gehören —) und daß ein Teil der im Blute enthaltenen

1) Mündliche Mitteilung von W. Ginsberg (Halle a. Saale).

2) W. Ginsberg, l. c. W. Gawinski (Med.-chem. Inst. Lemberg) Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 454 (1909).

3) S. Simon (Univ.-Kinderklin. München), Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**, 1 (1911).

Oxyproteinsäuren, bevor sie in den Nieren zur Ausscheidung gelangen, einer Oxydation anheimfallen kann[1]).

Unter pathologischen Bedingungen wird eine vermehrte Ausscheidung von Substanzen aus der Gruppe der Oxyproteinsäuren überall dort beobachtet, wo es unter dem Einflusse toxischer Stoffwechselstörungen zu einem vermehrten Zerfalle von Protoplasmaeiweiß kommt.

Es ist dies z. B. bei der Phosphorvergiftung, bei fieberhaften Infektionskrankheiten, bei Lebererkrankungen, bei der Karzinomkachexie sowie im vorgeschrittenen Stadium der Tuberkulose der Fall. In allen diesen Fällen kann sich eine vermehrte Ausscheidung von Oxyproteinsäuren schon durch eine vermehrte Ausscheidung des Neutralschwefels[2]) verraten, welche, wie ich Ihnen schon früher sagte, als ein Maß für die erstere gelten darf (Bd. I, S. 548—550). Wie kompliziert aber die Dinge hier liegen, erhellt schon aus dem Umstande, daß, je nach Umständen, offenbar die eine oder die andere Oxyproteinsäurefraktion in den Vordergrund treten kann. So sehen wir bei der Tuberkulose in weit höherem Maße, als bei der Karzinomkachexie, eine vermehrte Urochromogenausscheidung sich vollziehen. Bekanntlich schreibt man dem Auftreten und Verschwinden der *Ehrlich*schen Diazoreaktion (die ja, wie wir jetzt wissen, dem Urochromogen eigentümlich ist) eine praktische Bedeutung für die Beurteilung des Verlaufes der Tuberkulose zu[3]).

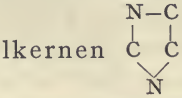
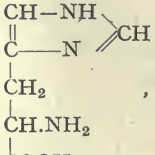
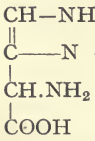
Bei Beurteilung der Diazoreaktion[4]) muß man jedoch auch wohl beobachten, daß im Harne außer dem Urochromogen Sub-

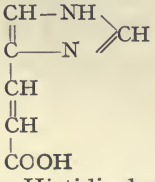
1) J. Browinski (Med.-chem. Inst. Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 134 (1908). W. Czernecki, Bull. de l'Acad. de Cracovie **1910**, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 189 (1910); vgl. auch ibid. **39**, 820. (1909).

2) Vgl. M. Halpern, Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, Nr. 2547 (1911). E. Salkowski, Biochem. Zeitschr. **32**, 356 (1911); vgl. M. Weisz, Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 25.

3) F. Kutscher, Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. Marburg **4**, 83 (1908), zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **22**, 516 (1908). R. Engeland (Physiol. Inst. Marburg), Münchener med. Wochenschr. **1908**, 1643. M. Weisz und A. Weisz, Wiener klin. Wochenschr. **1912**, Nr. 31.

4) **Literatur über die Diazoreaktion des Harnes:** P. Clemens (Klinik Bäumler, Freiberg i. Br.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **63**, 74 (1899).

stanzen auftreten können, welche mit Diazokörpern Farbenreaktionen geben: So nach *Clemens* das Tyrosin $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$), die p-Oxyphenylpropionsäure $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und die p-Oxyphenylessigsäure $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$. Nach *Kutscher* und *Engeland* bleiben auch im normalen Harne nach Entfernung der aromatischen Oxysäuren durch Äther noch Körper zurück, welche in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure rote Produkte bilden. Diese Reaktion scheint den Imidazolkernen  eigentümlich zu sein, die im Harne in Form von Imidazolaminopropionsäure (Histidin)  , sowie von Imidazolaminoessigsäure  vorkommen sollen.

Auch die rätselhafte »Urocaninsäure« des Hundeharnes soll angeblich ein Imidazolderivat  sein, das man durch Ammoniakabspaltung aus dem Histidin herleiten könnte[1]).

Andere hochmolekulare Schlakenstoffe.

Außer den Oxyproteinsäuren finden sich im Harne noch hochmolekulare Schlakenstoffe des Stoffwechsels von sehr verschiedener Art, die nur höchst unvollkommen bekannt sind. *E. Abderhalden* und *F. Pregl*[2]) erhielten, nachdem sie den Alkoholextrakt aus Harn durch Dialyse vom Harnstoffe und von anderen leicht diffusiblen Stoffen befreit hatten, ein Gemenge von

1) A. Hunter (Cornell Univ.), Journ. of biol. Chem. **11**, 537 (1912).
2) E. Abderhalden und F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 19 (1905).

Stoffen, die keine freien Aminosäuren enthielten, nach Säurehydrolyse jedoch eine Anzahl der typischen Eiweißspaltungsprodukte lieferten. Es läßt sich vorderhand nicht entscheiden, inwieweit die letzteren den Oxyproteinsäuren (welche bei der Hydrolyse sicherlich Aminosäuren liefern)[1]), inwieweit aber typischen Polypeptiden angehören. Es scheint, daß solche in geringen Mengen im normalen Harne, in etwas größeren unter pathologischen Bedingungen, so beim Karzinom, bei Leberaffektionen (vgl. Bd. I, S. 550) auftreten können. Die chemische Stellung eines nach *Siegfried*s Eisenpeptonmethode isolierten Harnbestandteiles (»Uroferrinsäure«)[2]) läßt sich vorderhand ebensowenig definieren, wie eine von *P. Hári*[3]) durch Phosphorwolframsäurefällung gewonnene Substanz und die alkoholunlöslichen, durch Schwermetallsalze fällbaren Harnkolloide *Salkowski*s (Bd. I, S. 550). Man würde jedoch fehlgehen, wenn man annehmen wollte, daß alle stickstoffhaltigen Harnkolloide im Wesentlichen den Charakter hochmolekularer Eiweißderivate tragen. Untersuchungen aus dem Laboratorium *F. Hofmeister*s haben vielmehr gelehrt, daß unter den nicht dialysablen Harnbestandteilen, deren Menge durch Diffusionsversuche mit Hilfe sehr feiner Schilfsäckchen quantitativ ermittelt werden kann, auch die Chondroitinschwefelsäure (Bd. I, S. 281), sowie auch Nukleinsäuren eine wesentliche Rolle spielen; die Menge derselben kann bei Nierenerkrankungen, bei Eklampsie sowie bei fieberhaften Zuständen (Pneumonie) vermehrt sein[4]).

Es wird wohl noch eine gute Weile dauern, bis die Sonne sieghaft durch die Nebel dringt, welche, zu dichten Wolken geballt, diese Regionen einstweilen verschleiern. Ein wenig lichter ist es aber auch hier bereits geworden.

1) W. Ginsberg, Hofmeisters Beitr. **10**, 441 (1907). J. Browinski und S. Dombrowski (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 92 (1912).

2) O. Thiele, H. Liebermann (Labor. Siegfried, Leipzig), Zeitschrift f. physiol. Chem. **37**, 251 (1903); **52**, 129 (1907).

3) P. Hári (Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 1 (1905).

4) K. Sasaki, Hofmeisters Beitr. **9**, 386 (1907). M. Savaré, ibid., **9**, 401; **11**, 71 (1907). Ch. Pons, ibid. **9**, 393 (1907). U. Ebbecke, Biochem. Zeitschr. **12**, 485 (1908) (sämtlich aus dem Labor. F. Hofmeister, Straßburg).

XXXII. Vorlesung.

Physiologie des Purinstoffwechsels.

Nachdem wir uns im Verlaufe der letzten Vorlesungen mit den stickstoffhaltigen Endprodukten des Eiweißstoffwechsels beschäftigt haben, betreten wir nunmehr die geheimnisvolle Welt des Purinstoffwechsels. Bevor Sie sich jedoch meiner Führung anvertrauen, möchte ich Sie noch besonders auf Eines aufmerksam machen: Die Summe der hier vorliegenden Beobachtungen ist eine so ungeheuere, daß kein ehrlicher Mensch, selbst wenn er jahrelang sich mit nichts anderem beschäftigen würde, behaupten dürfte, er sei bis auf den tiefsten Grund der Materie gedrungen und könne derselben vollkommen gerecht werden. Wie vermessen wäre es, wenn ich, der ich auf diesem Gebiete nicht dauernd weile, es vielmehr auf unserer weiten Wanderung einfach durchquere, hier mit dogmatischen Feststellungen um mich werfen wollte. Beachten Sie also wohl, daß ich nichts anderes versuchen will, als mir ein Bild dieser Welt von Erscheinungen, soweit ich dieselben mit redlichem Bemühen verstanden und aufgefaßt habe, zurechtzulegen und sodann vor Ihnen aufzurollen und vergessen Sie ja nicht, daß sich dieses Bild für andere Augen anders präsentieren würde. Schließlich ist es gutes Menschenrecht, die Dinge der Außenwelt mit eigenen Augen anzusehen; nur muß man sich stets darüber im Klaren sein, daß es sich dabei um eine subjektive Betrachtungsweise handelt. Dies also zur Einleitung.

Exogene und endogene Harnsäurebildung.

Beginnen wir denn mit der Frage: Was wissen wir über den Ursprung der Harnsäure im Säugetierorganismus?

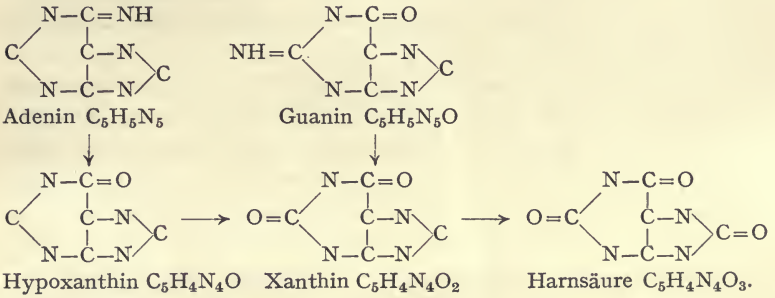
Diese Frage läßt sich ganz präzis folgendermaßen beantworten: Sie entstammt den freien und in Nukleinsäuren gebundenen Nukleinbasen, welche einerseits dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden (exogener Anteil), andererseits

aber durch Zellkernzerfall oder durch andere Vorgänge innerhalb des lebenden Körpers aus dem Baumateriale desselben in Freiheit gesetzt werden (endogener Anteil).

Die Erkenntnis dieses Zusammenhanges nimmt von den klassischen Untersuchungen, welche von *Horbaczewski* im Jahre 1889 über die Harnsäurebildung in der Milzpulpa ausgeführt worden sind, ihren Ausgangspunkt; sie hat sich aus einer großen Anzahl von Untersuchungen, unter welchen diejenigen *Kossel*s und seiner Schule, sowie die Forschungen von *W. Spitzer*, *H. Wiener*, *A. Schittenhelm*, *W. Jones*, *R. Burian*, *L. B. Mendel* und ihren Mitarbeitern hervorragen, allmählich herauskristallisiert[1]).

Übergang von Adenin und Guanin in Harnsäure.

Ich habe Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 112) auseinandergesetzt, daß der physiologische Zusammenhang der im Nukleinsäuremoleküle enthaltenen beiden Basen Adenin und Guanin mit dem Hypoxanthin, Xanthin und der Harnsäure durch folgendes Schema charakterisiert erscheint:



Der Übergang des Adenins und Guanins in Hypoxanthin, bzw. Xanthin durch Austausch von Imidgruppen gegen Sauerstoffatome wird »Desamidasen« zugeschrieben, welche nach dem Schema $R{:}NH + H_2O = R{:}O + NH_3$ wirksam sein müssen; *Jones* unterscheidet deren zwei als »Adenase« und Guanase. Bei der Umwandlung des Hypoxanthins in Xanthin und dieses

1) **Literatur über die Harnsäurebildung aus Nukleinstoffen:** H. Wiener, Ergebn. d. Physiol. **1**, 575—606 (1902). F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 565—566 (1909). A. Ellinger, ibid. **3**[1], 575—576 (1910). A. Schittenhelm, ibid. **4**[1], 490—514, 519—521 (1910). C. Oppenheimer, Die Fermente, III. Aufl. **5**, 166—170, 370—372 (1910). H. M. Vernon, Ergebn. d. Physiol. **9**, 162—167 (1910).

letzteren in Harnsäure sind oxydative Fermente tätig (Xanthoxydase«).

Man hat viel Mühe und Arbeit darauf verwandt, durch Organbreiversuche die Verbreitung derartiger Fermente bei verschiedenen Tiergattungen zu studieren[1]). *Schittenhelm*[2]) hat sicherlich sehr recht, wenn er Zweifel daran äußert, ob alle hier erhaltenen Differenzen wörtlich zu nehmen sind und ob man, wenn man in einem Organe eines dieser Fermente vermißt, ohne weiteres berechtigt ist, mit dem Fehlen desselben auch in dem lebenden Organe zu rechnen. Doch können auch Untersuchungen in dieser Richtung unter Umständen gewisse Aufschlüsse gewähren. So ist es z. B. aufgefallen, daß in Organen des Schweines die »Guanase« in den Hintergrund tritt und daß Guaninzusatz zu Milz und Leberextrakten die bei der Digestion gebildete Xanthinmenge nur unbedeutend vermehrt, während Adenin glatt in Hypoxanthin umgewandelt wird. Es ist nun recht interessant, daß im normalen Schweineharne die Purinbasen über die Harnsäure überwiegen, und daß es ferner eine Krankheit gibt, die Guaningicht der Schweine, bei der die Harnsäure anscheinend vollständig aus dem Harne verschwindet, während sich, (analog, wie bei der menschlichen Gicht die Harnsäure in den Geweben zur Abscheidung kommt), Guanin in Muskeln, Knorpeln sowie in der Leber ablagert. Das Fehlen von »Guanase« scheint hier also die normale Bildung von Harnsäure, welche beim Schweine größtenteils weiter zu Allantoin abgebaut wird, zu verhindern[3]).

Guaningicht der Schweine.

Der chemischen Umformung der Purinbasen muß jedoch ihre Abspaltung aus dem Nukleinsäuremoleküle vorausgehen,

Nukleasen und Desamidasen.

---

1) Vgl. insb. die zahlreichen Versuche von A. Schittenhelm, sowie von W. Jones (gemeinsam mit C. L. Partridge, M. C. Winternitz, C. R. Austrian, Amberg u. a.).

2) A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[1], 509 (1910). W. Jones Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 84 (1905).

3) A. Schittenhelm und E. Bendix, Zeitschr. für physiol. Chem. **48**, 140 (1906). W. Jones und C. R. Austrian, (John Hopkins Univ.) ibid. **48**, 110 (1906). L. B. Mendel und J. F. Lyman (Yale Univ.), Journ. of biol. Chem. **8**, 115 (1910). A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 53 (1910). L. B. Mendel und P. H. Mitchell (Yale Univ.), Americ. Journ. of Physiol. **22**, 97 (1907).

welche sich bei mit der Nahrung aufgenommenen Nukleinstoffen bereits im Darme durch die Wirkung von »Nukleasen« (Bd. I, S. 128) vollzieht. Aus neueren Versuchen von *London*, *Schittenhelm* und *K. Wiener*, welche Nukleinsäure der Reihe nach an einen normalen, magenlosen, pankreassaftlosen (Unterbindung aller Pankreasausführungsgänge) und pankreaslosen Hund verfüttert hatten, geht hervor, daß die Aufspaltung der Nukleinsäure vornehmlich den Fermenten des Darmsaftes zuzuschreiben ist. Dabei macht die Spaltung stets bei den Nukleosiden halt, welche im Darme keiner weiteren Aufspaltung unterliegen, derart, daß die Purine (ebenso wie die Pyrimidinbasen) in allen Versuchen in Verbindung mit dem Zucker des Nukleinsäuremoleküles verbleiben. In den unteren Darmabschnitten kann sich die spaltende Wirkung der Bakterien zu derjenigen der Darmfermente hinzugesellen[1]). Die Resorption der Purinkörper findet auf dem Blutwege, nicht aber auf dem Lymphwege statt[2]).

Die Aufspaltung der Nukleinsäuren in den tierischen Organen ist offenbar ein recht komplizierter Vorgang. Man hat dabei zwei Arten von Nukleasen unterschieden: »Purinnukleasen« welche die Purinbasen abspalten und »Phosphornukleasen«, welche die Phosphorsäure abspalten, die Nukleoside (also die Verbindungen von Purinbase und Kohlenhydrat), jedoch intakt lassen[3]). Ich erinnere Sie daran (vgl. Bd. I, S. 123—125), daß die Kohlehydratgruppe im Nukleinsäuremoleküle zwischen Phosphorsäure und Base eingeschaltet ist.

Phosphorsäure ⟵ Kohlehydrat ⟶ Base.

Eine weitere Komplikation des Sachverhaltes ergibt sich jedoch noch aus dem Umstande, daß die Desamidierung der Purinbasen sich auch bereits vollziehen kann, solange sie sich noch in organischer Verbindung befinden, derart, daß man nach *Schittenhelm*[4]),

1) E. S. London, A. Schittenhelm und K. Wiener (Erlangen und St. Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 86 (1912).

2) J. Biberfeld und J. Schmid (Breslau), Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 292 (1909).

3) Amberg und W. Jones (John Hopkins Univ.), Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 407 (1911).

4) A. Schittenhelm und K. Wiener (Erlangen), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 77 (1912).

je nachdem es sich um die Desamidierung von freien oder von gebundenen Purinkörpern handelt, zwischen Purindesamidasen und Nukleosiddesamidasen wohl unterscheiden muß.

Sie sehen also, daß für den Abbau der im Nukleinsäuremoleküle eingeschlossenen Purinbasen bis zur Harnsäure eine große Zahl von variablen Möglichkeiten gegeben ist und daß man dabei ein Zusammenwirken von Nukleasen und nukleosidspaltenden Fermenten, von Purin- und Nukleosiddesamidasen sowie von mehreren Oxydasen annehmen muß. Nach *Levene* und *Medigreceanu*[1]) sind die Nukleinsäuren aus Nukleotiden zusammengesetzt. Als Typus eines solchen kann nach ihnen die Guanylsäure (Bd. I, S. 125—128) gelten, der sie die einfache Konstitution Phosphorsäure-Pentose-Guanin zuschreiben. Sie unterscheiden nun bei der fermentativen Spaltung der Nukleinsäuren zwischen Nukleinasen, welche das Nukleinsäuremolekül zu Nukleotiden aufspalten und Nukleotidasen, welche wiederum die Nukleotide desintegrieren.

Welche ungeheure Summe von Arbeit muß noch geleistet werden, ehe man imstande sein wird, die Wirksamkeit eines jeden einzelnen dieser Faktoren unter physiologischen und pathologischen Bedingungen scharf abzugrenzen!

Eigentlich stehen wir hier erst am Anfange des Weges.

Kernzerfall und Harnpurine.

Dagegen ist die Frage der Herkunft endo- und exogener Harnpurine, nachdem allerdings ganze Ströme von Tinte für sie geflossen sind, immerhin so weit gediehen, daß sie (— und das ist immer ein gutes Zeichen —) eigentlich mit wenigen Worten erledigt werden kann. Wir wissen jetzt, daß der exogene Anteil der Harnpurine bei Säugetieren vom Gehalte der Nahrung an freien oder gebundenen Purinstoffen abhängt, wobei allerdings die weitere Umwandlung der Harnsäure, vor allem aber die bei manchen Tiergattungen dominierende Allantoinbildung zu berücksichtigen ist (s. u.).

Was den endogenen Anteil der Harnpurine betrifft, wissen wir, daß die Purinbasen, welche beim Zellkernzerfall in irgend einem Gewebe in Freiheit gesetzt werden, schließlich

---

1) P. A. Levene und F. Medigreceanu (Rockefeller Inst. New-York), Journ. of biol. Chem. **9**, 65, 375, 389 (1911).

in Form von Harnpurinen zum Vorscheine kommen. Wir werden uns daher bemühen, uns von jeder einseitigen Auffassung fernzuhalten und weder die Leukozyten, noch die Muskeln, noch die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen[1]) oder Nieren für die endogene Harnsäurebildung ausschließlich verantwortlich machen, dieselbe vielmehr als den Ausdruck einer jederzeit und in allen Geweben sich vollziehenden Zellabnützung betrachten. Und eben weil dieser Abnützungs- und Zellmauserungsvorgang, so lange grobe pathologische Alterationen fernbleiben, ein sehr stetiger und regelmäßiger ist, wird die relative individuelle Konstanz des endogenen Harnpurinanteiles, die zuerst von *R. Burian* und *H. Schur* beobachtet, sodann von vielen Autoren[2]) bestätigt worden ist, verständlich. Wir werden auch ohne weiteres begreifen, daß der erhöhte Stoffwechsel des wachsenden Organismus, die künstliche Steigerung der Drüsentätigkeit durch Pilokarpin, vermehrter Zellzerfall durch Röntgenbestrahlung, endlich die mannigfachsten pathologischen Vorkommnisse, wie z. B. Phosphorvergiftung, Leberverödung, Ikterus, *Eck*sche Fistel, Fieber, Leukämie usw. die Menge endogener Harnpurine zu steigern vermögen[3]).

Zusammenhang des Purinstoffwechsels mit der Muskeltätigkeit.

Nur ein Punkt bedarf noch einer kurzen Erörterung, nämlich die schon bei Besprechung der Muskelchemie (Bd. I, S. 159) behandelte Frage des Verhaltens der Purinkörper bei der Muskelarbeit[4]). Daß die Muskeltätigkeit einen Anteil an der Bildung endogener Harnpurine nimmt, soll nicht bezweifelt werden. Der Umstand jedoch, daß *Schittenhelm*[5]) bei Menschen mit ausgedehnter Muskelatrophie keine auffallende Herabsetzung des endogenen Wertes gefunden hat, spricht ganz entschieden

1) V. O. Sivén (Helsingfors), Pflügers Arch. **146**, 499 (1912).

2) Vgl. E. W. Rockwood, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 38 (1904). F. Mareš (s. u.).

3) Vgl. B. Hirschstein (Klinik F. Umber), Arch. f. exper. Pathol. **57**, 229 (1907). Th. Brugsch und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 761 (1907). O. Sivén (Helsingfors), Skand. Arch. f. Physiol. **18**, 177 (1906). S. Bondi und F. König, Wiener med. Wochenschr. **1910**, Nr. 44 u. 45. F. Mareš, F. Smetanka (physiol. Inst. čechische Univ. Prag), Pflügers Arch. **134**, 59 (1910); **138**, 217 (1911).

4) R. Burian, Med. Klinik **1905**, Nr. 6 u. **1906** Nr. 19—21.

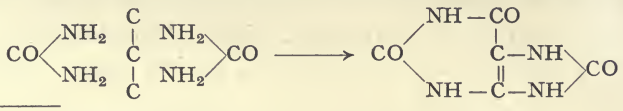
5) A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], 521 (1910).

dagegen, daß der Hauptanteil desselben dem Muskelgewebe entstammt; auch hat *Sivén*[1]) einen charakteristischen Einfluß ausgiebiger Muskelbewegungen auf den endogenen Purinstoffwechsel beim Menschen vermißt, während *Goudberg* bei hungernden Kaninchen unter dem Einflusse faradisch erzeugter Krämpfe die Harnsäure stets vermehrt fand[2]). Schließlich ist zu bemerken, daß die mit der Wärmeregulation zusammenhängende Vorgänge in den Muskeln anscheinend in höherem Grade geeignet sind, die Purinausscheidung zu beeinflussen, als willkürliche Kontraktionen. Die erhöhte Harnsäureausscheidung im Fieber, die verminderte zur Nachtzeit hängt vielleicht mit derartigen Vorgängen zusammen[3]).

Synthetische Harnsäurebildung bei Vögeln und Reptilien.

Nachdem wir uns nunmehr über die oxydative Harnsäurebildung aus Nukleinstoffen einigermaßen klar geworden sind, müssen wir der Frage der synthetischen Harnsäurebildung[4]) unsere Aufmerksamkeit zuwenden. Wir wissen, daß der Hauptanteil des Stickstoffes, der von Säugetieren, Amphibien und Fischen als Harnstoff ausgeschieden wird, bei Vögeln, Reptilien sowie bei zahlreichen Wirbellosen[5]) in Form von Harnsäure zum Vorscheine kommt, die einer Synthese ihre Entstehung verdankt. Was ist uns über den Mechanismus einer solchen bekannt?

Der Aufbau des Harnsäureskelettes kann sich durch Anlagerung zweier Harnstoffreste an eine aus drei Kohlenstoffatomen zusammengesetzte Kette vollziehen:



1) V. O. Sivén, l. c.

2) A. Goudberg (Hamburg), Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **8**, 487, (1912).

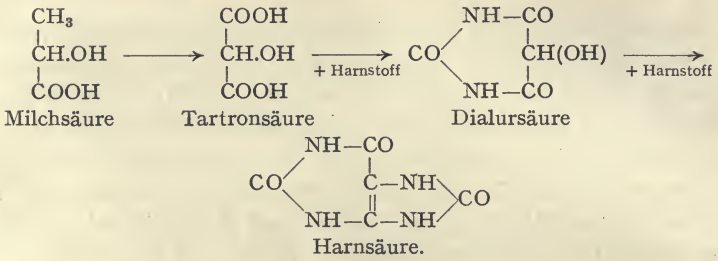
3) E. P. Cathcart, J. B. Leathes, E. L. Kennaway, zit n. A. Ellinger, Handb. d. Biochem. **4**[I], 576 (1910).

4) **Literatur über synthetische Harnsäurebildung:** H. Wiener, Ergebn. d. Physiol. **1**, 606—615 (1902). A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. **1**, 126—129 (1906). A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], 522—525 (1910).

5) Vgl. O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, S. 258 bis 303. Jena 1903.

In Bezug auf die zur Harnsäuresynthese erforderlichen Harnstoffreste liegen ja die Dinge recht klar. Nach den Untersuchungen von *Knieriem*, *Jaffe* und *Hans H. Meyer* sowie von *Schröder* kann man nicht im Zweifel darüber sein, daß die Vogelleber imstande ist, aus Ammoniaksalzen, aus Aminosäuren sowie aus Harnstoff Harnsäure zu bilden. Die Vorstellung, daß auch im Organismus der Vögel, genau so wie bei den Säugetieren, der Eiweißstickstoff zunächst bis zum Harnstoff abgebaut wird und daß dann erst, sekundär, eine Synthese zweier Harnstoffreste mit einem Dreikohlenstoffkomplexe sich vollzieht, vermag uns vollständig zu befriedigen.

Was hat es nun aber mit diesem Dreikohlenstoffkomplexe für ein Bewandtnis? *Minkowski*s berühmter Versuch, der bei entleberten Gänsen Milchsäure und Ammoniak im Harne auftreten sah, hat seit nahezu zwei Dezennien die Milchsäure in den Vordergrund der Betrachtungen gedrängt. Es schien auch wirklich alles zu stimmen. Es hat sich herausgestellt, daß tatsächlich der Ausfall der Leberfunktion das Auftreten der Milchsäure bedingt; denn auch die Unterbindung aller Lebergefäße hatte denselben Effekt; blieb auch nur ein einziger Ast der Leberarterie frei, so blieb auch die Milchsäurebildung aus. Daß die Störung der Harnsäuresynthese durch die Leberausschaltung etwas Wesentliches und nicht etwa einfach die sekundäre Folgeerscheinung einer Milchsäureanhäufung im Organismus ist, welche zu ihrer Neutralisation viel Ammoniak bedarf und daher der Harnsäuresynthese entzieht, ergibt sich aus dem Umstande, daß (wie *Sigmund Lang* im Laboratorium *Hofmeister*s zeigen konnte) Alkalizufuhr bei entleberten Gänsen keinen Anstieg der gestörten Harnsäuresynthese zur Folge hat. *H. Wiener* beobachtete bei entleberten Vögeln, wenn er ihren Organismus mit Harnstoff überschwemmt hatte, daß Milchsäure, vor allem aber auch zweibasische Säuren mit einer aus drei C-Atomen zusammengesetzten Kette, wie Malonsäure $COOH \cdot CH_2 \cdot COOH$, Tartronsäure $COOH — CH(OH) — COOH$ und Mesoxalsäure $COOH — CO — COOH$ die Harnsäureausscheidung zu steigern vermochten. Die Harnsäuresynthese könnte dementsprechend etwa folgendermaßen verlaufen:



Der kürzlich erbrachte Nachweis einer Harnsäuresynthese aus Dialursäure und Harnstoff[1]) könnte scheinbar als Schlußstein des Gebäudes gelten.

Nun liegt aber eine wichtige neuere Untersuchung von *Ernst Friedmann* und *H. Mandel*[2]) vor, welche uns darüber belehrt, daß wir noch lange nicht so weit sind. Im Gegensatz zu *Kowalewski* und *Salaskin*, die bei Durchblutung der überlebenden Gänseleber nach Zugabe von milchsaurem Ammoniak eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Blutes festgestellt hatten, gelang es den erstgenannten Autoren weder durch Zusatz von milchsaurem Natron und Harnstoff, noch aber von malonsaurem Natron und Harnstoff die Harnsäurebildung zu beeinflussen. Dagegen fiel die auffallend hohe Bildung von Harnsäure bei Durchblutung mit normalem, mit keinerlei Zugaben versetztem Blute auf, wobei es sich nicht etwa um eine Ausschwemmung schon vorhandener Harnsäure, vielmehr um eine tatsächliche Neubildung handelt. Es drängt sich da die Frage auf, ob sich nicht vielleicht die synthetische Bildung der Harnsäure denn doch in ganz anderer Weise vollzieht, als obigem Schema entspricht. Sie sehen: Das Problem muß vorderhand noch für ein offenes gelten.

Daß sich im Organismus der Vögel neben einer synthetischen auch in geringem Grade eine oxydative Harnsäurebildung vollzieht, welche derjenigen im Säugetierorganismus durchaus analog ist, war von vornherein zu vermuten und ist in *Minkowski*s Laboratorium auch direkt gezeigt worden.

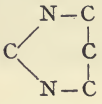
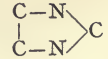
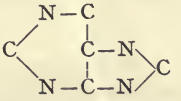
---

1) G. Izar (Labor. Ascoli, Catania), Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 317 (1911).

2) E. Friedmann und H. Mandel (I. med. Klin. Berlin), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg-Festschrift, S. 199 (1908).

Synthetische Purinbildung bei Säugetieren.

Für die Annahme einer seinerzeit von *H. Wiener* behaupteten synthetischen Harnsäurebildung beim Säugetiere und Menschen, welche neben der oxydativen einhergehen und dem Vorgang im Vogelorganismus analog verlaufen sollte, liegt vorderhand gar kein Anhaltspunkt vor[1]).

Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß auch der Säugetierorganismus Purinkomplexe, um sie dem Verbande von Nukleinsäuremolekülen einzuverleiben, neu zu bilden vermag. Ich habe Ihnen das Wesentlichste darüber schon früher (Bd. I, S. 129) mitgeteilt. Nicht nur für das Ei des Seidenspinners und des Huhnes, sowie für den Lachs im Hungerzustande, sondern auch für den wachsenden Säugling und für Ratten, die mit purinfreier Nahrung gefüttert worden waren, konnte der Beweis erbracht werden, daß der tierische Organismus imstande ist, die zur Purinbildung erforderlichen Basen aus irgend einem Komplexe des Eiweißmoleküls neu aufzubauen und dazu nicht unbedingt Purinbasen exogenen Ursprunges bedarf[2]). Wie sich diese Purinneubildung vollzieht, ist gänzlich unbekannt. Weder für Derivate des Pyrimidinkerns[3])  (Bd. I, S. 113) noch für ein Derivat des Imidazolkernes  das Histidin[4]), ist es bei Fütterungsversuchen gelungen, einen Übergang in den Purinkern  , der gewissermaßen beide Kerne in sich einschließt, nachzuweisen.

---

1) R. Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 497 (1905). W. Pfeiffer (Laborat. F. Hofmeister, Straßburg und Klinik Quincke, Kiel), Hofmeisters Beitr. **10**, 324 (1907).

2) E. V. Mc. Collum (Wisconsin), Amer. Journ. of Physiol. **25**, 120 (1909). L. S. Fridericia (Kopenhagen), Skandin. Arch. f. Physiol. **26**, 1 (1912); vgl. dort die **Literatur.**

3) L. B. Mendel und V. C. Myers (Yale Univ.), Amer. Journ. of Physiol. **26**, 77 (1910).

4) E. Abderhalden, H. Einbeck und J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 395 (1911).

Wir kommen nunmehr zu dem heikelsten und am meisten umstrittenen Teile des Harnsäureproblemes, nämlich zu der Frage der Harnsäurezerstörung oder Urikolyse im Organismus.

Allantoin als Endprodukt des Purinstoffwechsels der Säugetiere.

Jahrzehntelang wollte dieses Problem, trotz allen darauf verwandten Fleißes, nicht recht von der Stelle rücken und zwar aus einem uns heute leicht verständlichen Grunde: weil nämlich die dominierende Stellung, welche dem Allantoin im Nukleinstoffwechsel der Säugetiere zukommt, völlig übersehen worden war. Erst von dem Augenblicke angefangen, wo *Wilhelm Wiechowski* der Stoffwechselforschung ein exaktes Verfahren der Allantoinbestimmung geschenkt und in einer Reihe sehr sorgfältiger Untersuchungen[1]) das Problem der Harnsäurezerstörung im lebenden Organismus in zielbewußter Weise durchgearbeitet hatte, begannen die Nebel, welche diese Regionen bisher erfüllten, sich zu lichten.

Nachdem die Tatsache, daß überlebende Säugetierorgane Harnsäure zu zerstören vermögen, schon durch zahlreiche Untersuchungen[2]) festgelegt worden war, stellte *Wiechowski* fest, daß die Harnsäure dabei vollständig zu Allantoin oxydiert wird, ohne irgend eine weitere Zersetzung zu erfahren:

Harnsäure Allantoin.

Daß es sich dabei wirklich um die Nachahmung eines physiologischen Vorganges handelt, ergibt sich ohne weiteres aus der Tatsache, daß, wie auch aus den Beobachtungen von *Schittenhelm*, *Abderhalden*, *Underhill*, *L. B. Mendel* u. a. hervorgeht, bei den daraufhin genau untersuchten Säugetieren (Hund, Katze, Kaninchen, Schwein, Rind), die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen dem Allantoin gegenüber gänzlich in den

1) W. Wiechowski (Labor. J. Pohl, Prag), Hofmeisters Beitr. **9**, 247, 295 (1907); **11**, 109 (1907). Arch. f. exper. Pathol. **60**, 185 (1909). Biochem. Zeitschr. **25**, 431 (1910), vgl. dort die **Literatur über Urikolyse!**

2) Stokvis, Chassevant und Richet, Ascoli, Jacoby, Schittenhelm, Burian, Austin, Almagia, Wiener. Vgl. H. M. Vernon, Ergebn. d. Physiol. **9**, 168 (1910).

Hintergrund tritt. Parenteral verabreichte Harnsäure wird von Hunden und Kaninchen vollständig und zwar zum allergrößten Teile als Allantoin und nur zu einem geringen Teile als Harnsäure ausgeschieden. Jedoch auch verfütterte Thymusnukleinsäure wird im Hundeorganismus nach *Schittenhelm*[1]) derart gespalten, daß weitaus die Hauptmenge (93—97%) der darin enthaltenen Purinstoffe als Allantoin zum Vorscheine kommt und nur die wenigen restlichen Prozente sich auf Harnsäure und Purinbasen verteilen. Ähnliche Zahlen hat auch mein Schüler *W. Hirokawa*[2]) bei Nukleinsäureverfütterung am Hunde erhalten, wenngleich dabei die Purinkörper nicht ganz restlos im Harne zum Vorschein kamen. Ebenso erscheinen auch beim Schweine[3]) nach Nukleinsäurefütterung die Purine größtenteils in der Allantoinfraktion. Auf Grund dieser (durch zahlreiche ältere Befunde[4]) über Umwandlung von Harnsäure und Nukleinsubstanzen in Allantoin ergänzter) Beobachtungen ist *Wiechowski* durchaus berechtigt, das Allantoin als Endprodukt des Harnsäurestoffwechsels anzusehen und anzunehmen, daß neben dem Allantoin keine anderen Produkte (weder Oxalsäure, noch Glykokoll, noch Harnstoff) aus dem intermediären Harnsäurestoffwechsel der Säugetiere hervorgehen.

Es ist so auch ohne weiteres verständlich, wieso das Allantoin (als Endprodukt des normalen vitalen Abbaues von Nukleoproteiden und Nukleinsäuren) auch beim Abbaue solcher durch Vergiftungen mit Protoplasmagiften (Hydrazin, Hydroxylamin, Semikarbazid), sowie bei der Autolyse zum Vorscheine kommt, wie dies von *Borissow*, sowie von *J. Pohl* und seinen Mitarbeitern vielfach beobachtet worden ist[5]).

In welchen Organen sich die Umsetzung von Harnsäure zu Allantoin vollzieht, ist unbekannt; daß dies nicht etwa ausschließ-

---

1) A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 80 (1909).

2) W. Hirokawa, Biochem. Zeitschr. **26**, 441 (1910). (Unter Leitung von O. v. Fürth.)

3) A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 53 (1910).

4) Salkowski, Minkowski, Th. Cohn, L. B. Mendel u. a.

5) **Literatur:** W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **9**, 306 (1907).

lich in der Leber geschieht, beweisen Beobachtungen an Hunden mit *Eck*scher Fistel[1]).

Während parenteral eingeführte Nukleinsäure vom Säugetierorganismus anscheinend quantitativ umgesetzt wird, ist dies bei verfütterter Nukleinsäure durchaus nicht immer der Fall. So kommt bei Kaninchen unter diesen Umständen nur die Hälfte oder weniger von dem Basenstickstoffe als Allantoin im Harne zum Vorscheine. Die einfache Erklärung dafür dürfte nach *Wiechowski* in dem Umstande zu suchen sein, daß im alkalischen Darminhalte anscheinend auch bereits ohne Dazwischentreten von Bakterien, sicherlich aber unter Mitwirkung solcher eine weitgehende Allantoinzersetzung stattfindet. Jenseits der Darmwand ist das Allantoin dagegen ein beständiges Produkt.

Schicksal der intermediären Harnsäure beim Menschen.

In bezug auf die Urikolyse im tierischen Organismus ist man also so ziemlich zu einer Einigung gelangt. Um so weiter gehen dagegen die Ansichten in bezug auf die Harnsäurezerstörung im menschlichen Stoffwechsel auseinander.

Jahrzehntelang hat die Physiologie und Pathologie des Purinstoffwechsels unter der Herrschaft der Vorstellung gestanden, daß sich innerhalb des menschlichen Organismus eine ausgiebige Harnsäurezerstörung vollzieht. Dort wo man (wie es bei der Gicht der Fall ist) eine vermehrte Harnsäureanhäufung wahrnahm, dachte man stets an eine Herabsetzung des harnsäurezerstörenden Vermögens der Organe. Nun haben aber im Laufe der letzten Jahre alle diese Vorstellungen eine wesentliche Abänderung erfahren.

Fehlen der Urikase in menschlichen Organen.

Wie Sie gehört haben, vollzieht sich die Harnsäurezerstörung im Organbrei von Säugetieren unter Bildung von Allantoin mit großer Intensität. (Auch bei anderen Wirbeltieren scheint sie nicht zu fehlen; so soll die Haifischleber in dieser Hinsicht stärker wirksam sein, als irgend ein anderes Wirbeltierorgan)[2]). Es liegen eine Reihe von Versuchen vor, das wirksame Ferment, die »Urikase« zu isolieren, soweit eben bei Enzymen von einer

1) E. Abderhalden, E. S. London und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 413 (1909).

2) V. Scaffidi (zool. Station Neapel), Biochem. Zeitschr. **18**, 506 (1909); **25**, 296, 411, 415 (1910).

Isolierung die Rede sein kann[1]). *Wiechowski* hat nun die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß überlebende menschliche Organe Harnsäure, unter Umständen, wo tierische Organe sich wirksam erweisen, nicht zu zersetzen vermögen, sonach eine Ausnahmestellung einnehmen. Diese Angabe ist von so vielen Seiten her bestätigt worden[2]), daß an ihrer Richtigkeit nicht gezweifelt werden kann[3]). Der gegen diese Befunde erhobene Einwand, eine allenfalls vorhandene Urikase werde durch die Gegenwart hemmender Stoffe verdeckt, kann schwerlich für berechtigt gelten, schon deswegen nicht, weil der Nachweis anderer, Purinen gegenüber wirksamer Fermente, wie der Xanthinoxydase und Guanase auch in menschlichen Organen unschwer gelingt. »Wenn« sagt *Wiechowski*[4]), »wie es tatsächlich von allen Beobachtern bestätigt wird, menschliche Organe sehr bereitwillig aus Guanin und Xanthin Harnsäure bilden, diese aber nicht weiter abbauen, im Gegensatz zu tierischen Organen, welche die Harnsäure weiter zu Allantoin oxydieren, so scheint mir in dem Zusammenhalten dieser Befunde ein zur Beurteilung des Harnsäureschicksals im Menschen vollwertiges Beweisstück gegeben zu sein.«

Schicksal künstlich zugeführter Purinstoffe im menschlichen Stoffwechsel.

Ein weiterer Punkt von großer Wichtigkeit ist das Verhalten künstlich zugeführter Harnsäure im menschlichen Stoffwechsel. Nach Verfütterung von Nukleinsäure an Menschen wurde von *Schittenhelm*, *Brugsch* und *Frank* von dem Purin-

1) W. Wiechowski und H. Wiener (Labor. J. Pohl, Prag), Hofmeisters Beitr. **9**, 247 (1907). F. Battelli und L. Stern (Genf), Biochem. Zeitschr. **19**, 219 (1909). G. Galeotti (Neapel), ibid. **30**, 374 (1911).

2) Battelli und Stern, Miller und Jones, J. G. Wells und H. J. Corper, zit. n. Wiechowski, Biochem. Zeitschr. **25**, 434 (1910).

3) Man würde anscheinend zu weit gehen, wenn man jede Möglichkeit einer Urikolyse in menschlichen Geweben völlig leugnen wollte, da auch in dieser Richtung positive Befunde, wie diejenigen von W. Pfeiffer, Croftan, Schittenhelm vorliegen. Vgl. in Bezug auf die physiologische Deutung derselben: W. Wiechowski, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 199—200 (1907). »Das eine glaube ich jedenfalls mit gutem Gewissen behaupten zu können«, sagt Wiechowski, »daß unter jenen vorsichtigen Versuchsbedingungen, unter denen überlebende Tierorgane Harnsäure mächtig oxydieren, menschliche Organe so gut wie wirkungslos sind.«

4) W. Wiechowski, Biochem. Zeitschr. **25**, 436 (1910).

basenstickstoff meist der größte Teil in der Harnstoffraktion, der kleinere in der Harnsäurefraktion und nur ein sehr geringer Teil als Purinbasenstickstoff wiedergefunden[1]). Das Allantoin, welches im Stoffwechsel der Tiere im Vordergrund steht, tritt hier ganz zurück und findet sich im menschlichen Harne nur in sehr geringen Mengen. Dagegen wird subkutan beigebrachte Harnsäure nach *Wiechowski*s Feststellung zum allergrößten Teile (bis 90%) als solche im Harne wiedergefunden.

In der Deutung derartiger Befunde besteht nun ein Gegensatz zwischen der Auffassung von *Wiechowski* einerseits, *Brugsch* und *Schittenhelm* andererseits. Der letztgenannte hält die subkutanen Harnsäureinjektionen wegen ihrer toxischen Wirkung für ungeeignet, einen Aufschluß über die normalen Stoffwechselvorgänge zu gewähren und meint, es wäre sicher, daß die Harnsäure im menschlichen Stoffwechsel zu einem gewissen Prozentsatze weiter abgebaut wird, wobei der Abbau bis zum Harnstoffe geht[2]). Diese Auffassung steht mit derjenigen *Burian*s im Einklange, der annimmt, daß von der Harnsäure, die von außen in den Kreislauf gelangt oder im Innern des Körpers durch Zerfall von Nukleinstoffen entsteht, beim Menschen stets etwa die Hälfte zerstört und nur die andere Hälfte unzersetzt ausgeschieden wird; daher *Burian*, um die während eines Tages bei purinfreier Ernährung in den Kreislauf gelangte Harnsäuremenge zu erfahren, das ausgeschiedene Harnsäurequantum mit dem »Integrativfaktor 2« multipliziert[3]).

Dieser Auffassung gegenüber macht *Wiechowski* eine gegenteilige geltend. Er gibt zwar zu, daß die subkutane Injektion von Harnsäure den Stoffwechsel stark beeinflußt. Es sei das eine Giftwirkung, die in Kauf genommen werden müsse, jedoch nicht hindert, auf dem Wege der Tierversuche zu richtigen Schlüssen zu

---

1) Vgl. R. H. Plimmer, M. Dick und C. C. Lieb, Journ. of Physiol. **39**, 98 (1909).

2) A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], 516 (1910). Vgl. auch L. B. Mendel und J. F. Lyman (Yale Univ.), Journ. of biol. Chem. **8**, 115 (1910).

3) Vgl. R. Burian, Med. Klinik **1905** Nr. 6 und **1906** Nr. 19—21. Vgl. dort sowie in den Arbeiten von R. Burian und H. Schur die Literatur.

gelangen; keinesfalls aber kann diese Stoffwechselstörung die Tatsache erklären, daß der größte Teil der Harnsäure, die Menschen parenteral beigebracht worden ist, unverändert ausgeschieden wird.

Wichtig ist auch die Feststellung *Schittenhelms*[1]), daß künstlich eingeführtes Allantoin im menschlichen Stoffwechsel nicht angegriffen wird. Würde also Harnsäure auch beim Menschen, ebenso wie bei Tieren, in wesentlichem Umfange zu Allantoin abgebaut werden, so könnte man darauf rechnen, daß dieses Allantoin auch wirklich im Harne zum Vorscheine käme, während sich in Wirklichkeit darin unter normalen Verhältnissen nur minimale Allantoinmengen finden[2]).

In Übereinstimmung mit älteren Befunden von *Otto Löwi*[3]) sowie von *Soetbeer* und *Ibrahim*[4]) zieht *Wiechowski* den Schluß, daß intermediäre Harnsäure vom Menschen in praktisch bedeutungsvollem Maße nicht zersetzt wird. »Für diesen Schluß läßt sich auch die individuelle Konstanz der endogenen Harnsäureausscheidung verwerten. Denn wie sollte jene anders erklärt werden, wenn, wie gezeigt, das Bestehen eines sogenannten Integrativfaktors der Zersetzungsgröße nicht angenommen werden kann. Und der festgestellte Unterschied zwischen Säugetier- und Menschenharn bei purinfreier Kost (— dort reichliche und individuell konstante 24^h-Allantoinausscheidung bei minimaler Harnsäureausscheidung, hier reichliche und individuell konstante 24^h-Harnsäureausscheidung bei spurenweiser Allantoinausscheidung —) kann als durchaus befriedigender logischer Ausdruck für das erschlossene Verhalten des Menschen zur Harnsäure angesehen werden[5]).« Schließlich gelangt *Wiechowski*[6]) zu dem Ergebnisse, daß alle von *Schittenhelm* und Anderen erhobene Ein-

1) A. Schittenhelm und K. Wiener, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 283 (1909).

2) Vgl. K. Ascher (Prag), Biochem. Zeitschr. **26**, 370 (1910).

3) O. Löwi, Arch. f. exper. Pathol. **44**, 22 (1900).

4) F. Soetbeer und J. Ibrahim (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 1 (1902).

5) W. Wiechowski, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 206 (1904).

6) W. Wiechowski, Biochem. Zeitschr. **25**, 445 (1910).

wände als nicht stichhaltig abzulehnen sind. »Ich muß nach wie vor an der, wie ich glaube begründeten und unwiderlegten Anschauung festhalten: daß die intermediäre Harnsäurezersetzung im Menschen qualitativ ebenso verläuft, wie bei den übrigen Säugetieren, d. h. eine Oxydation zu Allantoin ist, aber quantitativ so zurücktritt, daß als Hauptprodukt des intermediären Purinstoffwechsels des Menschen die Harnsäure angesehen werden muß.«

Die Auffassung *Wiechowskis* hat übrigens in jüngster Zeit durch einen Selbstversuch, den *Lewinthal* an der Klinik *Friedrich v. Müllers*[1]) in München ausgeführt hat, eine weitere wichtige Stütze erhalten, insoferne derselbe, nachdem er sich Xanthin (in Piperidin gelöst) injiziert hatte, weitaus die Hauptmenge (89%) und zwar größtenteils als Harnsäure im Urine zum Vorschein kommen sah. Auch *Sivén* in Helsingfors[2]) schließt auf Grund von Selbstversuchen, daß der menschliche Organismus kein urikolytisches Vermögen besitzt und daß Purinstoffe, sobald sie einmal in die Blutbahn gelangt sind, als terminale Produkte des Stoffwechsels anzusehen sind.

In Bezug auf die Ausnahmsstellung, welche dem Purinstoffwechsel des Menschen zukommt, ist es übrigens lehrreich, daß das urikolytische Vermögen der Gewebe des Affen Macacus rhesus derjenigen der tierischen Gewebe näher steht, als den Geweben des Menschen[3]). Nach *Wiechowski* findet sich allerdings bei niederen Affen, wie bei den übrigen Säugetieren, das Allantoin als Hauptendprodukt des Purinstoffwechsels. Der Harn des Schimpanse aber verhält sich wie der des Menschen[4]).

Zerstörung von Purinstoffen im Darme.

Die Tatsache, daß in freiem oder gebundenem Zustande verfütterte Purinstoffe zum großen Teile weder als Harnsäure noch als Allantoin im Harne zum Vorschein kommen, könnte mit der Annahme, daß die genannten Stoffe als Endprodukte des intermediären Stoffwechsels aufzufassen seien, nicht in Einklang

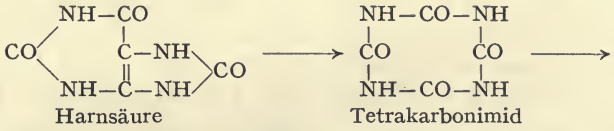
1) W. Lewinthal (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 273—274 (1912).

2) V. O. Sivén (Helsingfors), Pflügers Arch. **145**, 283 (1912).

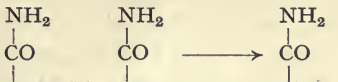
3) H. G. Wells (Chicago), Journ. of biol. Chem. **7**, 171 (1909/10).

4) W. Wiechowski, Prager med. Wochenschr. **1912**, 275.

gebracht werden, ohne die Möglichkeit einer ausgiebigen Zerstörung von Purinstoffen im Darme zuzugeben[1]). Wir haben aber tatsächlich gar keinen Grund, an einer solchen Möglichkeit zu zweifeln. Es ist gezeigt worden, daß die Zerstörung der Harnsäure bei sodaalkalischer Reaktion in der Wärme bereits spontan erfolgt[2]). Noch leichter kann der Abbau der Harnsäure in alkalischer Lösung durch Einwirkung eines Oxydationsmittels erfolgen[3]):



Harnsäure — Tetrakarbonimid



Karbonyldiharnstoff — Harnstoff.

Die Oxydation in ammoniakalischer Aufschwemmung erfolgt unter Abscheidung von Iminoallantoin[4]) $CO<^{NH-CH-NH.CO.NH_2}_{NH-C=NH.}$

Daß allerdings derartige oxydative Abbauvorgänge sich in dem meist stark reduktiv wirksamen Darminhalte abspielen, darf wohl bezweifelt werden. Umsomehr kommen aber bazilläre Spaltungsvorgänge in Betracht; ein Beispiel eines solchen hat man in der Einwirkung des aus dem Hühnerkote gezüchteten Bacillus acidi urici kennen gelernt, eines Gärungsvorganges, der von der Harnsäure zu Harnstoff und Kohlensäure als Endprodukten führt[5]).

---

1) P. A. Levene und F. Medigreceanu (Rockefeller Institute, New-York), Amer. Journ. of Physiol. **27**, 438 (1911).

2) Vgl. W. Wiechowski, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 200 (1907).

3) A. Schittenhelm und K. Wiener, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 100 (1909). Vgl. auch R. Behrend, Ann. d. Chem. **333**, 141 (1904); **365**, 21 (1909).

4) G. Denicke, Ann. d. Chem. **349**, 269 (1906).

5) C. Ulpiani und M. Cingolini, Gazzetta chimica ital. **1908**, 34, 377 (1904). Zit. n. Zentralblatt f. Physiol. **19**, 166 (1904).

Rückbildung von Harnsäure.

Schwer verständlich sind mir Angaben von *Ascoli* und *Izar*[1]), denen zufolge eine Rückbildung von Harnsäure nach vorausgegangener Zerstörung erfolgen soll. Die Genannten sahen zugesetztes harnsaures Natron aus Leberbrei im Brutschrank unter Durchleitung eines Luftstromes verschwinden. Blieb die Probe unter Luftabschluß im Brutschranke stehen, so erfolgte angeblich eine Regeneration der Harnsäure. Kontrollversuche sollten zeigen, daß die neugebildete Harnsäure nicht etwa einer Spaltung der im Leberbrei enthaltenen Nukleinsubstanzen, vielmehr einer Regeneration zerstörter Harnsäure entstammt. Man mußte von vornherein annehmen, daß es sich bei der oxydativen Zerstörung von Harnsäure in Leberextrakten um Allantoinbildung handelt (s. o.). Der Nachweis, daß dem in der Tat so ist, ist inzwischen von *Fasiani* neuerlich erbracht worden; doch vermochte dieser einer Rückbildung der Harnsäure nicht zu bestätigen[2]). Ein definitives Urteil über diesen Gegenstand möchte ich mir aber bis zum Abschlusse von Versuchen versparen, die in meinem Laboratorium im Gange sind.

Methylierte Purinderivate.

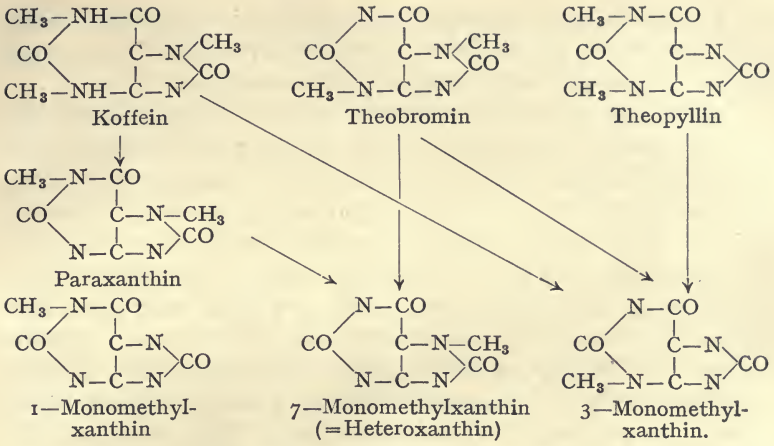
Neben den typischen Purinbasen findet sich noch eine Reihe methylierter Purinderivate in kleinen Mengen im Harne, welche dem im Kaffee und Tee enthaltenen Koffein, Theobromin und Theophyllin entstammen. Die Natur derselben ist einerseits durch die Synthesen *Emil Fischer*s, andererseits aber insbesondere durch die Untersuchungen von *Rost*, *Albanese*, *Bondzynski* und *Gottlieb*, *Salomon*, *Krüger*, *J. Schmid* und *Schittenhelm* ausreichend klargestellt worden[3]). Nachstehendes Schema mag Ihnen den Zusammenhang anschaulich machen, wobei ich, ebenso wie ich es früher getan habe, der Übersichtlichkeit halber Wasserstoffatome und doppelte Bindungen weglasse:

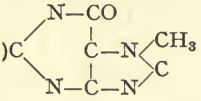
---

1) M. Ascoli und G. Izar, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 529 (1909). G. Izar, ibid. **65**, 88 (1910).

2) Fasiani, Arch. ital. de Biol. **57**, 222 (1912).

3) **Literatur:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. 3^{I}, 579—581 (1910). A. Schittenhelm, ibid. 4^{I}, 525—528 (1910).



Es scheint, daß die Entmethylierung aber noch weiter gehen und daß es schließlich bis zur Bildung von Harnsäure und Allantoin kommen kann, daher das Verbot von Kaffee, Tee und Schokolade bei Aufstellung einer Gichtdiät immerhin berechtigt erscheint[1]), wenngleich die Methylxanthine eher die Purinfraktion als die Harnsäure des Harnes vermehren dürften. Im Harne eines Menschen, der sich des Kaffee- und Teegenusses vollständig enthalten hatte, wurden die Methylderivate des Xanthins gänzlich vermißt, nicht aber das Epiguanin  , welches als Guaninderivat keinem der bekannten Purinstoffen des Kaffees und Tees entstammen kann[2]). Vielleicht haben wir es hier mit einem Beispiele jener Methylierungsvorgänge im Organismus zu tun, von denen bereits bei früherer Gelegenheit die Rede war (s. o. S. 131). Die Entmethylierung der methylierten Xanthinderivate ließ sich auch bei Organbreiversuchen direkt nachweisen[3]).

1) A. Schittenhelm, Therap. Monatsh. **1910**, 113. P. Fauval, Compt. rend. **142**, 1428 (1906); **148**, 1541 (1909).

2) M. Krüger, Biochem. Zeitschr. **15**, 361 (1909).

3) Brugsch, Pincussohn und Schittenhelm, zit. n. Handb. d. Biochem. **4**[1], 528. Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 378 (1909). J. Schmid (Breslau) Ibid. **67**, 155 (1910).

Quantitative Bestimmung der Harnsäure.

Zum Schlusse der heutigen Vorlesung möchte ich noch wenige Worte über die auf dem Gebiete der Analyse der Harnpurine zu verzeichnenden neuen Fortschritte hinzufügen.

Neben der altbewährten Methode von *E. Ludwig* und *Salkowski*, welche bekanntlich auf der Fällung der Harnsäure mit Magnesiamischung und ammoniakalischer Silberlösung beruht, hat die Methode von *Hopkins* am meisten Anklang gefunden, bei der die Harnsäure durch Ammoniak und Ammoniumchlorid als Ammoniumurat gefällt wird. Die aus dem Urate durch Salzsäure freigemachte Harnsäure kann gewogen oder nach dem Kjeldahlverfahren bestimmt werden. *Folin* und *Schaffer* haben die Methode derart modifiziert, daß die in Schwefelsäure gelöste Säure mit Permanganat titriert wird. Nach *Ronchèse* kann man die nach *Hopkins* abgeschiedene Harnsäure auch mit Jodlösung in einem alkalischen Medium glatt titrieren, wobei man Stärkekleister als Indikator verwendet[1]). Endlich schlägt *Kowarski*[2]) vor, die Harnsäure aus dem nach *Hopkins* gefällten harnsauren Ammon durch Salzsäure in Freiheit zu setzen, mit Wasser und Alkohol bis zur neutralen Reaktion zu waschen, schließlich mit n/50 Piperidinlösung gegen Phenolphthalein zu titrieren. Als recht brauchbar hat sich die Fällung der Harnsäure und der Purinbasen mit Kupfersulfat und saurem schwefeligsaurem Natron nach *Krüger* und *Schmid*[3]) erwiesen; nach Zerlegung des Niederschlages mit Schwefelnatrium kann man die Harnsäure durch Ansäuern mit Schwefelsäure zum Auskristallisieren bringen und so von den Purinbasen abtrennen. Die Harnsäurebestimmung nach *His* beruht darauf, daß aus Harn nach Ansäuern mit Salzsäure, Impfung mit ein wenig Harnsäure und sehr lang dauerndem Schütteln die salzartig gebundene Harnsäure angeblich quantitativ abgeschieden wird. Doch ergibt diese Methode erheblich geringere Werte als das Verfahren nach *Ludwig-Salkowski* u. zw. anscheinend aus dem Grunde, weil es komplexe Harnsäureverbindungen intakt läßt; vielleicht bietet es aber bei weiterer Ausgestaltung die Möglichkeit,

1) A. Ronchèse, C. R. Soc. de Biol. **60**, 504 (1906).
2) A. Kowarski, Deutsche med. Wochenschr. **1906**, 997.
3) J. Krüger und J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 1 (1905).

eine Trennung der im Blute in lockerer salzartiger Form und der in festerer Bindung befindlichen Harnsäure durchzuführen[1]).

Allantoinbestimmung nach Wiechowski.

Ich habe Sie bereits auf die außerordentlich große Wichtigkeit des *Wiechowski*schen Allantoinbestimmungsverfahrens aufmerksam gemacht und Ihnen gesagt, daß die Einführung dieser mit großer Präzision ausgearbeiteten Methode einen Wendepunkt in der historischen Entwicklung der Lehre vom Purinstoffwechsel bedeutet. Das Verfahren beruht darauf, daß aus dem Harne zunächst alle durch Phosphorwolframsäure, Bleiessig und Silberazetat fällbaren Substanzen beseitigt, das Allantoin sodann nach sorgfältiger Neutralisation durch Quecksilberazetat unter Zusatz von Natriumazetat niedergeschlagen wird. Beim Tierharn kann man nun den N-Gehalt des Niederschlages direkt bestimmen; die mitgefällten Verunreinigungen sind so gering, daß sie gegenüber den relativ großen Allantoinmengen analytisch kaum in Betracht kommen. Anders dagegen liegen die Verhältnisse bei den an sich sehr geringen Allantoinmengen des Menschenharnes: Hier ist die einfache N-Bestimmung im Niederschlage unbrauchbar und es erwies sich die Zwischenschaltung reinigender Prozeduren notwendig, um die Abscheidung und Wägung des Allantoins in Kristallform zu ermöglichen[2]).

1) A. Nicolaier und M. Dohrn, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **91**, 151 (1907). B. Bloch (med. Klin. W. His, Basel), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 499 (1905). Meisenburg, Ibid. **87**, 425 (1906).

2) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **11**, 121—131 (1907). Biochem. Zeitschr. **25**, 446—453 (1910).

XXXIII. Vorlesung.

Pathologie des Purinstoffwechsels.

Nachdem wir versucht haben, uns den gegenwärtigen Stand der Lehre vom normalen Purinstoffwechsel zurechtzulegen, können wir nunmehr daran gehen, uns ein Bild von dem Wesen der Gicht, wie sich dasselbe zur Zeit für unsere Augen präsentiert, zu konstruieren. Ich muß mich dabei naturgemäß auf eine Formulierung der physiologisch-chemischen Grundfragen beschränken und Sie in Bezug auf alle Einzelnheiten, vor allem aber auch in Bezug auf die klinischen Symptome, die pathologisch-anatomischen Befunde und die mit der Therapie dieser Krankheit zusammenhängenden Fragen auf die neueren Monographien verweisen[1]).

Harnsäurevermehrung im Blute der Gichtiker.

Die Anschauungen über das Wesen dieser rätselhaften Stoffwechselanomalie sind so sehr im Wechsel begriffen, daß es dem Biochemiker nicht ganz leicht fällt, in der Erscheinungen Flucht den ruhenden Pol zu finden. Als solchen glaube ich die Tatsache der Harnsäurevermehrung im Blute der Gichtiker bezeichnen zu dürfen. Es gibt zwar auch heute noch ernsthafte Leute, die im Zweifel darüber sind, ob die Harnsäure, deren lokale Ablagerungen das Bild der Gicht ja anatomisch charakterisieren, wirklich als die »Materia peccans« der Gicht gelten dürfe und ob sie nicht nur eine nebensächliche und sekundäre Rolle spiele. Zum Mindesten aber hat die von *Garrod* im Jahre 1848 festgestellte Tatsache, daß das Blut von Gichtikern zu Zeiten

---

1) H. Wiener, Ergebn. d. Physiol. **2**, 377—432 (1903). O. Minkowski, Die Gicht, Wien 1903 (in Nothnagels Handbuch d. spez. Pathol.). W. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. 2. Aufl. 1906. C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsel 2. Aufl. **2**, 138—188 (1907). F. Umber, Lehrbuch der Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. S. 262—340 (1909). A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], 529—535 (1910).

reicher an Harnsäure sei, als das Blut normaler Menschen, nunmehr doch glücklich ein halbes Jahrhundert überdauert. Das primitive Verfahren *Garrods* (— bei seiner »Fadenprobe« wird im Blutserum nach Säurezusatz das bei längerem Stehen erfolgende Auskristallisieren der Harnsäure an eingelegten Fäden, die sich allmählich mit glitzernden Kristallen bedecken, demonstriert —) hat moderneren Methoden Platz gemacht. Doch konnten auch neuere Beobachter, wie z. B. *Klemperer*, *Magnus-Levy* und *Brugsch*, die Grundtatsache, daß die Harnsäure im Blute der Gichtiker gewöhnlich vermehrt angetroffen wird, bestätigen; bemerkenswerter Weise gilt dies nach *Brugsch* und *Schittenhelm*[1]) auch für purinfrei ernährte Gichtiker; es kann sich also die Harnsäureanhäufung im Blute auch unabhängig vom Umsatze der Nahrungsnukleine als Folge abnormer Schicksale der beim Gewebszerfalle auftretenden endogenen Purinstoffe einstellen.

Nun ist man aber sehr bald darauf gekommen, daß die Harnsäurevermehrung im Blute die Gicht als solche noch lange nicht zu erklären vermag. Denn eine ganz analoge Harnsäurevermehrung ist auch in anderen Fällen angetroffen worden, die mit der Gicht nicht das Mindeste zu tun haben: Nach dem Genusse von an Nukleinstoffen reicher Nahrung (z. B. Thymus) ist eine alimentäre Urikämie beobachtet worden; eine Urikämie endogenen Ursprunges kommt bei der Leukämie, sowie auch bei der Pneumonie zustande, zur Zeit, wo, gleichzeitig mit dem Exsudate, zellige Elemente massenhaft zur Resorption gelangen. Schließlich hat man eine Retentionsurikämie bei gestörter Nierenfunktion, also bei chronischen Nierenaffektionen aller Art und ihrem Folgezustande, der Urämie beobachtet[2]).

Wenn nun die Harnsäure im Blute der Gichtiker vermehrt ist, kann dies entweder durch einen vermehrten Zufluß oder durch einen verminderten Abfluß derselben bedingt sein.

---

1) Th. Brugsch und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Ther. **4**, 438 (1907). B. Bloch, (med. Klinik Basel), Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 472 (1907). Th. Brugsch (Klin. Fr. Kraus), Berl. klin. Wochenschr. **1912**, Nr. 34.

2) **Literatur über die verschiedenen Formen von Urikämie:** A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], 529—530 (1910).

Frage der erhöhten Harnsäurebildung.

Lange Zeit hindurch hat die erstere Möglichkeit im Vordergrunde der Diskussion gestanden. Man hat vielfach das Wesen der Gicht in einem vermehrten Zerfalle der Gewebsnukleine sehen wollen. Tatsächlich liegt aber für die Annahme eines vermehrten Zellzerfalls als eines primären Faktors der Gichtpathologie gar kein Anhaltspunkt vor. Auch wird eine regelmäßig vermehrte Phosphorausscheidung, welche mit einem vermehrten Nukleinzerfalle doch wohl Hand in Hand gehen müßte, bei der Gicht vermißt. Daß im Verlaufe der Gicht, ebenso wie bei so vielen anderen Erkrankungen, auch zeitweise ein erhöhter Gewebszerfall stattfinden kann, soll darum natürlich nicht geleugnet werden. Es tritt dies auch bei den sorgfältigen Beobachtungen über den Eiweißstoffwechsel bei der Gicht, die wir *Magnus-Levy* verdanken, zutage. Es ist da vielfach von einem »toxogenen Eiweißzerfalle« im akuten Gichtanfalle die Rede und häufig sieht man dem erhöhten Eiweißzerfalle im Gichtparoxysmus eine Periode der N-Retention folgen. Häufig scheinen beim Gichtkranken auch Perioden der Stickstoffretention und des Stickstoffdefizites ziemlich regellos miteinander abzuwechseln und *v. Noorden* meint »daß beim Gichtiker auch in anfallsfreien Zeiten (spezifische?) Gichtstoffe vorhanden sind, deren schädlicher Einfluß auf die Eiweißzersetzung sich bald mehr, bald weniger geltend macht, ähnlich wie es bei anderen chronischen Krankheiten auch der Fall ist[1]). « Irgend einen Grund, alle diese Dinge in den Vordergrund des ganzen Problemes zu drängen, vermag ich jedoch nicht zu sehen[2]).

Wir haben also keinen Grund, die Ursache der Gicht in einer vermehrten oxydativen Harnsäurebildung zu suchen; noch viel weniger aber sicherlich in einer erhöhten synthetischen Harnsäurebildung; denn wir haben ja gesehen, daß

---

1) **Literatur über den Eiweißumsatz bei der Gicht:** K. v. Noorden, v. Noordens Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels. II. Aufl. **2**, 139—143 (1907).

2) Daß dagegen vermehrter Zellzerfall, wie er z. B. durch Röntgenbestrahlung künstlich hervorgerufen wird, bei einem Gichtiker den Harnsäuregehalt des Blutes in die Höhe zu treiben und dadurch Gichtanfälle provozieren kann, geht aus Beobachtungen von P. Linser [(Klinik Romberg), Therap. d. Gegenw. **49**, 159 (1908)] hervor.

eine solche zwar im Organismus der Vögel und Reptilien eine bedeutsame Rolle spielt; es liegt aber einstweilen keine Veranlassung vor, die Existenz eines solchen Vorganges im Säugetierorganismus anzuerkennen.

Wenn also die Harnsäureanhäufung im Blute, welche die Gicht charakterisiert, nicht einer vermehrten Harnsäurebildung entstammt, ergibt sich logischerweise die Schlußfolgerung, daß die Harnsäureanhäufung im Blute mit einer erschwerten oder verlangsamten Elimination der Harnsäure einhergeht.

Frage der verminderten Harnsäurezerstörung bei der Gicht.

Eine solche Elimination der Harnsäure aus dem Blute könnte nun sicherlich durch eine oxydative Zerstörung derselben bedingt sein. Eine solche ist, wie wir gesehen haben, bei den daraufhin geprüften Laboratoriumsversuchstieren als ein normaler physiologischer Vorgang erkannt worden, der in einer Umwandlung der Harnsäure in Allantoin besteht. Anders dagegen beim Menschen, bei dem sich die letzterwähnte Umwandlung nur in ganz geringem Maße vollzieht. Hier tritt uns nun wiederum jene Frage entgegen, welche ich in der letzten Vorlesung eingehend erörtert habe. Ist die Harnsäure beim Menschen, wie *Wiechowski* meint, ein Endprodukt des Stoffwechsels, oder wird sie, der Ansicht von *Brugsch* und *Schittenhelm* sowie von *Burian* entsprechend, beim Menschen zu einem gewissen Teile weiter, vielleicht bis zum Harnstoffe abgebaut? Mir, für meine Person, scheint *Wiechowskis* Beweisführung vollkommen einleuchtend und ich folgere, derselben entsprechend, daß das Wesen der Gicht nicht auf einem verminderten oxydativem Zerstörungsvermögen des Organismus der Harnsäure gegenüber beruhen kann, da ein solches in physiologischer Hinsicht beim Menschen überhaupt keine Rolle spielen dürfte. Es ist mir wohl bekannt, daß andere diese Dinge anders beurteilen; — aber, wie ich schon früher einmal sagte: jeder Mensch kann nur mit seinen eigenen Augen sehen und mit seinem eigenen Kopfe denken. Glücklicherweise kommt jedes naturwissenschaftliche Problem früher oder später in ein Stadium, wo allen subjektiven Auffassungen ein natürliches Ende gesetzt ist und der objektive Sachverhalt als etwas Selbstverständliches erscheint.

Wenn es sich demnach, meiner Meinung entsprechend, bei der Gicht nicht um eine Verminderung der Harnsäurezerstörung

handelt, bleibt eigentlich nur noch eine Möglichkeit übrig: daß die Harnsäureausscheidung in irgend einer Art und aus irgend einer Ursache gestört ist.

Kurve der Harnsäureausscheidung im akuten Gichtanfalle.

In der Tat stoßen wir bei Durchsicht der Gichtliteratur auf zwei Reihen von (wie es scheint mit ausreichender Sicherheit festgestellten) Phänomen, welche beweisen dürften, daß Exkretionsanomalien wirklich in der Pathologie der Gicht eine wichtige Rolle spielen: Ich meine das charakteristische Bild der Harnsäureausscheidungskurve im akuten Gichtanfalle, sowie die Tatsache der verschleppten Umsetzung von Nukleinstoffen durch Gichtkranke.

Was zunächst die erstere Erscheinung betrifft, möchte ich hier *Friedrich Umber* als klinischen Gewährsmann zitieren. Derselbe sagt in seinem vortrefflichen »Lehrbuche der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten« darüber folgendes: »Die Kurve der Harnsäureausscheidung beim purinfrei ernährten Gichtiker in Anfallszeiten ist so charakteristisch, daß sie hohen pathognomonischen Wert hat. Die an und für sich schon tiefliegende endogene Kurve der Harnsäure sinkt, worauf bereits *His* hingewiesen hat, unmittelbar vor dem Gichtanfall noch tiefer hinab, (— anakritisches Depressionsstadium möchte ich das nennen —), schnellt dann unmittelbar nach dem Auftreten des Anfalles in die Höhe, (— Harnsäureflut nach *E. Pfeiffer*, der diese Tatsache zuerst konstatierte —), erreicht am 2. oder 3. Tag ihren Höhepunkt, um dann wieder nach Abklingen des Anfalles in ein zweites, dem Anfall nachfolgendes postkritisches Depressionsstadium heruntersinken ..... Diese Form der endogenen Purinkurve kann zwar ..... durch häufig wiederkehrende Anfälle entstellt werden, ist aber sonst so charakteristisch, daß sie größte differentialdiagnostische Bedeutung hat[1]).«

Protrahierter Nukleinumsatz der Gichtiker.

Neben der Tatsache der gestauten, im akuten Gichtanfalle gewissermaßen die Dämme durchbrechenden Harnsäureflut scheint mir die Erkenntnis einer Verschleppung des Nukleinumsatzes im Verlaufe der Gicht einen der wichtig-

1) F. Umber, Lehrb. d. Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten, S. 269. Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg 1909.

sten Fortschritte in Bezug auf die Pathogenese dieser Stoffwechselanomalie zu bedeuten.

Durch zahlreiche Untersuchungen[1]) ist festgestellt worden, daß ein Gichtiker auf Zufuhr purinhaltiger Nahrung mit einer verschleppten Harnsäureausscheidung reagiert; er wird seine überflüssige Harnsäure nicht, wie der normale Mensch, innerhalb kurzer Zeit los, sondern »verzettelt« die Harnsäureausscheidung über mehrere Tage. Es ist dies für den Gichtiker so charakteristisch, daß man empfohlen hat, die Harnsäureausscheidungskurve nach Zulage einer bestimmten Menge von Nukleinsäure zur Nahrung für die Diagnose gichtischer Erkrankungen zu verwerten[2]).

Gicht und Nephritis.

Man hat nun daran gedacht, die Ursache der Harnsäurestauung in die Niere zu verlegen; man hat das häufige Zusammentreffen von Nephritis (insbesondere Schrumpfniere) und Gicht betont und darauf hingewiesen, daß sowohl Alkoholismus als Saturnismus in der Ätiologie beider Affektionen eine bedeutsame Rolle spiele. *C. v. Noorden* sagt in seiner wertvollen Gichtmonographie[3]) mit Recht, es gehe nicht an, den Tatsachen Gewalt anzutun und dort, wo kein anderes Zeichen auf Nephritis hinweist, eine »latente Nephritis« als Ursache der gichtischen Harnsäurestauung zu konstruieren. Abgesehen davon, daß tatsächlich auch die Niere eines Brightikers die ihr zugemutete Harnsäureausscheidung meist ganz gut bewältigt, liegt offenbar eine Verwechselung von Ursache und Wirkung vor, wenn man meint, die Nephritis erzeuge die Gicht; in Wirklichkeit ist zuweilen das Umgekehrte der Fall.

Harnsäureretention.

Umber hat beobachtet, daß Gichtiker ihnen intravenös injizierte Harnsäure teils vollkommen zurückhielten, teils nur zum geringen Teile ausschieden, während der Gesunde unter

---

1) Vogt, Reach, Soetbeer, Kaufmann und Mohr, L. Pollak, Brugsch, Hirschstein, Lesser, Bloch, Schittenhelm, Rotky u. a. Vgl. die **Literatur:** Umber l. c. S. 271. A. Schittenhelm, Handb. d. Biochem. **4**[I], S. 531—532 (1910).

2) H. v. Hösslin und K. Kato (Med. Klin. Halle), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99**, 301 (1910).

3) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. II. Aufl. **2**, 164—165 (1907).

gleichen Bedingungen die Harnsäure vollkommen eliminiert[1]). (Nur bei Menschen mit chronischer Bleivergiftung und schwerem Alkoholismus wurde eine ähnliche Retention beobachtet, also unter Umständen, welche, wenn nicht mit Gicht, so doch mit einer Disposition zu dieser vergesellschaftet sind[1]). Derartige positive Befunde scheinen mir beweiskräftiger, als die negativen *v. Benczurs*[2]), der intramuskulär eingeführte Harnsäure bei einem Gichtiker prompt im Harne auftreten sah. Anscheinend scheidet auch ein Nierenkranker seine Harnsäure noch immer besser aus, als selbst der nierengesunde Gichtiker[3]). Beobachtungen wie diejenigen von *Schmoll*, *Magnus-Levy*, *Vogt*, *Reach*[4]) und *Bloch*[5]), die nach Verfütterung von Thymus an Gichtkranke weit weniger Harnsäure im Harne zum Vorschein kommen sahen, als bei Gesunden, scheinen mir ziemlich eindeutig zu sein; vor allem reden aber auch die akuten Gichtanfälle, die bei chronischen Gichtkranken durch Fütterung mit Thymus wiederholt ausgelöst worden sind und welche derartige Experimente nicht ganz unbedenklich erscheinen lassen, eine eindringliche Sprache.

Affinität der Gewebe zur Harnsäure.

Wenn nun die Niere nicht die Schuld an der mangelhaften Purinausscheidung bei der Gicht trägt, so müssen wir dieselbe anderswo suchen. Ich meine, daß *Umber* das Richtige getroffen hat, wenn er eine gesteigerte Affinität der Gewebe zu der Harnsäure für die mangelhafte Purinausscheidung im Harne, für die Retention der Harnsäure in Blut, Lymphe und Geweben (welche zu großen Harnsäuredepots im Körper führen kann) und für die Exacerbation der Gicht nach purinreicher Nahrung verantwortlich macht. »Die ganze Gicht lediglich aus der Schädigung des Nukleinsäureabbaues infolge Insuffizienz der denselben beherrschenden Fermente herleiten zu wollen«, sagt *Umber*[6]), »wie

1) F. Umber und H. Retzlaff (Altona), 27. Internisten-Kongreß Wiesbaden **1910**, S. 436.

2) G. v. Benczur (II. Med. Klin. Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 339 (1909).

3) Vgl. Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 164 (1904).

4) F. Reach (Klinik Friedr. v. Müller, Basel), Münchener med. Wochenschr. **1902**, Nr. 29 s. dort die **Literatur.**

5) B. Bloch (med. Klin. Basel), Zeitschr. f. physiol. Chemie **51**, 473 (1907).

6) F. Umber, Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten S. 273 (1909).

Schittenhelm und *Brugsch* sich das neuerdings vorstellten, ist nicht einleuchtend, ganz abgesehen davon, daß *Wiechowski* auf Grund seiner Beobachtungen über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus eine nennenswerte Urikolyse überhaupt nicht anerkennt. Vor allen Dingen wäre, wenn man die Retention in den Geweben ablehnt, nicht zu verstehen, warum die Gichtischen nicht einfach die infolge der angeblich verschlechterten Urikolyse sich anhäufende Harnsäure durch Mehrausscheidung wieder entfernen, genau so wie der Leukämische seinen Überschuß an Harnsäure, der sich durch gesteigerten Purinzerfall im Körper ansammelt, einfach durch vermehrte Ausfuhr kompensiert. Es muß beim Gichtischen ein Moment vorhanden sein, das eine kompensatorische Harnsäureausscheidung unmöglich macht und das ist eben die Retentionsbestrebung der Gewebe, durch die die Harnsäure in die Gewebe hineingezwungen wird.«

Es macht nun den Eindruck, daß dieses (bisher wenig beachtete) Moment einer beim Gichtiker gesteigerten Affinität der Gewebe der Harnsäure gegenüber[1]) dem Kerne des Gichtproblems näher steht, als z. B. die Frage der Harnsäurebindung im Blute, welche so viel Staub aufgewirbelt hat, und mit der wir uns jetzt auch notgedrungen ein wenig beschäftigen müssen.

In welcher Form ist die an sich im freiem Zustande außerordentlich schwer lösliche Harnsäure im Blute gelöst?

Alkaliverbindungen der Harnsäure.

Es liegt nun sicherlich am nächsten, daran zu denken, daß die Harnsäure als Alkaliverbindung gelöst im Blute zirkuliere. Welche Arten von Alkaliverbindungen der Harnsäure kennen wir nun? Zunächst Verbindungen vom Typus des Mononatriumurates $C_5H_3N_4O_3.Na$ und des Dinatriumurates $C_5H_2N_4O_3 . Na_2$, wobei aber gleich zu bemerken ist, daß das leicht lösliche Dinatriumurat bei Gegenwart der Blutkohlensäure nicht existenzfähig ist. Daneben ist auch noch die Existenz von Verbindungen vom Typus $C_5H_3N_4O_3Na . C_5H_4N_4O_3$ angenommen worden. Es sind diese Verbindungen von *Bence Jones* und *Roberts* als »Quadriurate« bezeichnet worden; logischerweise müßte

1) Vgl. F. Umber und K. Retzlaff. l. c.

die Bezeichnung aber »Hemiurate« lauten. Die Annahme, daß die letztgenannten (im Sedimentum lateritium ebenso wie auch in den Exkrementen der Vögel und Schlangen vorkommenden) Substanzen einem bestimmten molekularen Verhältnisse (1 Atom Natrium auf 2 Moleküle Harnsäure) entsprechen, hat durch neuere Untersuchungen jedoch keinerlei Bestätigung erfahren; allem Anscheine nach sind die Quadriurate Gemische von primärem Urat und freier Harnsäure, welche unter konstanten äußeren Bedingungen allerdings annähernd konstant ausfallen können, derart, daß man an die Bildung von Mischkristallen (festen Lösungen) denken muß[1]).

Rolle von Alkaleszenzänderungen.

In der älteren Gichtpathologie hat die Vorstellung, daß die Abscheidung von Harnsäure aus dem Blute in die Gewebe durch eine Alkaleszenzabnahme des Blutes oder der Gewebssäfte bedingt sei, eine gewaltige Rolle gespielt. Trotzdem einer der besten Kenner der Gicht, *C. v. Noorden*[2]), schon längst alles, was über die Wechselbeziehungen zwischen Blutalkaleszenz, lokalen Alkaleszenzänderungen der Gewebe und gichtischen Ablagerungen hypothetisiert worden ist, als »haltlos in der Luft schwebend« hingestellt hat, wird es sicherlich noch sehr lange dauern, bis die Ärzte ganz aufhören, ihren Patienten glaubhaft zu machen, ihr Übel bestehe darin, daß ihr Blut allzu sauer sei, derart, daß nur das dauernde Trinken dieses oder jenen (nota bene an der Quelle genossenen) alkalischen Wassers diese Säure zu tilgen vermöge. Leider geschieht es in der chemischen Physiologie des Stoffwechsels öfters, daß materielle Interessen der Erkenntnis wissenschaftlicher Wahrheiten hemmend im Wege stehen. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch darauf hinweisen, wie unsinnig das Bestreben ist, aus der Analyse einer Harnprobe (sei es aus dem »Säuregrade« oder dem »Harnsäuregehalt« derselben) irgendwelche Rückschlüsse auf die Diagnose der Gicht oder auf die Besserung oder Verschlechterung dieses Zustandes zu ziehen. Dies kann nur (und auch dann nur mit viel Kritik) durch

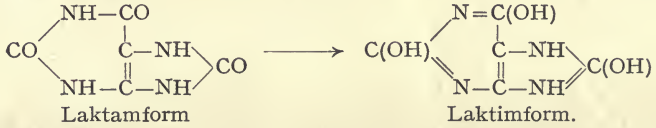
1) W. E. Ringer (physiol. Inst. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 332 (1910); **75**, 13 (1911). R. Kohler (Klin. His, Berlin), Ibid. **70**, 360 (1911). **72**, 169 (1911). O. Rosenheim, Ibid. **71**, 272 (1911).

2) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. II. Aufl. **2**, 168—169 (1907).

eine lange Serie mühsamer quantitativer Untersuchungen bei purinfreier Ernährung oder etwa in dem Sinne geschehen, wie *C. v. Noorden* die Toleranzgrenze seiner Patienten durch steigende Puringaben prüft und feststellt, wie viel Purine der Patient vertragen kann, ohne daß eine Retention im Bilanzversuche zutage tritt. Wenn ein Arzt eine willkürlich entnommene Harnprobe seines Patienten quantitativ analysieren läßt und dann durch einen Blick auf die Analysentabelle die An- oder Abwesenheit »gichtischer Disposition« diagnostiziert, so beweist er damit nicht sosehr seinen diagnostischen Scharfblick, wie seine totale Unwissenheit in biochemischen Dingen.

Laktam- und Laktimform der Urate.

Unter den Faktoren, welche bei der Lösung der Harnsäure im Blute und ihrer Abscheidung aus demselben in Betracht kommen, ist zunächst die wichtige (von *Gudzent* gefundene) Tatsache zu erwähnen, daß die Harnsäure zwei Reihen primärer Salze bildet, und daß ein leichter lösliches, unbeständiges Urat in seinen Lösungen die Tendenz besitzt, in ein (um etwa ein Drittel schwerer lösliches) beständiges Urat überzugehen. Entsprechend den seinerzeit von *Emil Fischer* in Bezug auf die tautomeren Formen der Harnsäure entwickelten Vorstellungen dürfte es sich um den Übergang des unbeständigen Laktamurates in beständiges Laktimurat handeln:



Laktamform Laktimform.

Eine solche Umwandlung der unbeständigen in die beständige Form scheint sich auch im zirkulierenden Blutserum zu vollziehen[1]). Angeblich soll infolge der Löslichkeitsunterschiede der beiden Formen des Monourates, die ineinander übergehen, das Blut der Gichtiker zuzeiten einer übersättigten Harnsäurelösung entsprechen, die nur allmählich durch Auskristallisieren ins Gleichgewicht kommen kann. Daß das Gichtblut aber zum Mindesten nicht unter allen Umständen einer übersättigten Harnsäurelösung

1) F. Gudzent (Med. Klin. His, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 38 (1909); **63**, 455 (1909); Zentralbl. f. Stoffw. **5**, 289 (1910).

entspricht, ergibt sich aus den Befunden *Klemperer*s, denen zufolge Gichtblut noch beträchtliche Mengen Harnsäure zu lösen vermag. Es scheint mir also ganz und gar nicht sichergestellt zu sein, daß diesen Dingen irgend eine wesentliche pathologische Bedeutung zukommt.

Nukleinsäureverbindung der Harnsäure.

Minkowski hat auf Grund der Beobachtung, daß die Harnsäure aus einem Lösungsgemenge von harnsaurem und nukleinsaurem Natron weder durch Essigsäure noch durch ammoniakalische Silbermagnesiamischung mehr ausgefällt werden kann, es für wahrscheinlich gehalten, daß »die Harnsäure im Blute und in den Gewebssäften zunächst als Nukleinsäureverbindung auftritt und daß durch diese Paarung mit dem Nukleinsäurereste nicht nur der Übergang der Purinbasen in Harnsäure, sondern auch die Lösung und der Transport, sowie das weitere Schicksal der Harnsäure im Organismus geregelt wird[1]).« Auch sollte angeblich die Harnsäure durch Paarung mit Nukleinsäure bis zu einem gewissen Grade vor der Verbrennung im Organismus geschützt werden[2]). Was nun zunächst den letzten Punkt betrifft, ist dazu zu bemerken, daß wir auf Grund der Feststellungen *Wiechowski*s allen Grund haben, daran zu zweifeln, daß die Harnsäure im menschlichen Organismus verbrennbar ist; sie bedarf also keines Schutzes seitens der Nukleinsäure, um dieser Verbrennung zu entgehen. Auch haben wir, abgesehen von den Nukleinsäurespuren, die im Harne gefunden worden sind, nicht den mindesten Anhaltspunkt dafür, daß Nukleinsäure im Blute wirklich zirkuliert[3]). Was aber die Fällungshemmung betrifft, welche Harnsäure in Gegenwart von Nukleinsäure erfährt, so ist dies gar nichts Besonderes; auch handelt es sich nicht etwa um eine einheitliche Harnsäureverbindung der Nukleinsäure[4]); vielmehr gehört diese Fällungshemmung zu dem großen Komplexe der Löslichkeitsänderungen, welche auch kristalloide Substanzen in Gegenwart von Kolloiden der allerverschiedensten Art erfahren.

---

1) O. Minkowski, Die Gicht (In Nothnagels Handb. d. spez. Pathol.), S. 189—190 (1903).

2) Y. Seo (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 75 (1908).

3) Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 278 (1909).

4) A. Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 110 (1910).

Komplexe Lösungsbedingungen der Harnsäure in ihren Beziehungen zur harnsauren Diathese.

Derartige komplexe Lösungserscheinungen kommen nun sicherlich für die im Blute zirkulierende Harnsäure im hohen Grade in Betracht. Man wird dabei aber nicht gerade an die Nukleinsäure zu denken haben, vielmehr vor allem an die ganze Masse der Bluteiweißkörper. Es hat sich herausgestellt, daß die Harnsäure im Serum viel leichter löslich ist, als in reinem Wasser[1]). Im Harne wiederum wird die Löslichkeit der Harnsäure durch die Gegenwart von Harnstoff und von Dinatriumphosphat Na_2HPO_4 und die Relation desselben zum Mononatriumphosphat NaH_2PO_4 weitgehend bestimmt[2]) und es ist klar, daß derartige Verhältnisse insbesondere auch bei der Bildung harnsaurer Nieren- und Blasensteine, der »Uratdiathese«, ebenso in Betracht kommen müssen, wie bei der Bildung von Harnsäureablagerungen in Geweben. (Nebenbei bemerkt hat aber bereits *Virchow* Zweifel an der Existenz naher Beziehungen zwischen Gicht und der Genese der Harnkonkremente geltend gemacht und es sind gegenwärtig sehr erfahrene Stoffwechselpathologen, wie *C. v. Noorden*, *G. Klemperer* und *F. Umber* der Meinung, man habe keinen Grund, die Nephrolithiasis auf eine Harnsäureanhäufung im Blute oder in den Geweben zurückzuführen, daher es besser wäre, den so beliebten, vielumfassenden und vielmißbrauchten Begriff der »harnsauren Diathese« ganz fallen zu lassen)[3]). Wenngleich wir also die Bedeutung der komplexen Lösungsbedingungen, wie sie sich durch das Nebeneinander von kolloiden und kristalloiden Substanzen in den tierischen Säften ergeben, für die Bildung von Harnsäuresedimenten und -konkrementen keinesfalls verkennen dürfen, haben wir doch keinen rechten Grund, das Wesen der Gicht gerade in dieser Sphäre zu suchen. Auch möchte ich einen Fortschritt darin erblicken, daß man für Versuche einer scharfen Abgrenzung von »locker« und »fest« gebundener Harnsäure heute kein Verständnis mehr besitzt; (— *Pfeiffer* hat seinerzeit eine solche Abgrenzung mit Hilfe von Filtern, die mit Harnsäure

1) A. E. Taylor, Journ. of biol. Chem. **1**, 177 (1905).

2) Untersuchungen von Pfeiffer, Rüdel, Ritter, Strauß u. a.

3) **Literatur über Uratdiathese:** F. Umber, Lehrb. d. Ernährung und Stoffwechselkrankheiten S. 350—356 (1909). Vgl. dagegen: Neubauer, Intern. Kongr., Wiesbaden 1911.

beschickt waren und an welche gichtische Harne einen Teil ihrer Harnsäure abgaben, zu erzielen versucht —.) In unserer modernen Auffassung physikalisch-chemischer Lösungskomplexe ist für derartige Schematisierungen und für verschiedene Arten von Harnsäurebindung kein Platz mehr vorhanden. Daß wir die einzelnen physikalisch-chemischen Faktoren, als deren Resultante die »Festigkeit« der Harnsäurebindung sich präsentiert, nur unvollkommen kennen, ist eine Sache für sich.

Lokalisation der Harnsäureablagerungen.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Probleme der komplexen Lösungsbedingungen der Harnsäure steht die Frage nach der Ursache der Lokalisation der Harnsäureablagerungen an bestimmten Prädilektionsstellen, wie Knorpeln, Gelenkskapseln, Sehnen, Muskeln, Haut. Von besonderer Wichtigkeit für die Auffassung des ganzen Problemes scheint mir eine aus *Hofmeister*s Laboratorium[1]) hervorgegangene Entdeckung zu sein, derzufolge dünne Knorpelstücke bei mehrstündiger Digestion mit Natriumuratlösungen aus diesen letzteren Harnsäure aufnehmen. Es ergibt sich dies ebensowohl aus der Konzentrationsabnahme der Uratlösungen, als auch aus der direkten Untersuchung der Knorpellamellen, welche häufig weiße, durch Harnsäureablagerungen verursachte Flecken und Trübungen zeigen. Die große Affinität des normalen Knorpels zur Harnsäure offenbart sich auch in dem Umstande, daß sich bei Kaninchen nach intraperitonealer Beibringung großer Mengen von Harnsäure dieselbe durch die Murexidreaktion in den Knorpeln vielfach nachweisen läßt, während sie in anderen Organen vermißt wird. Die Harnsäureanreicherung des Knorpels bei erhöhtem Uratgehalte des Blutes wird so verständlich. Der bekannten *Ebstein*schen Lehre, derzufolge die in gelöstem Zustande in die Gewebe eindringende Harnsäure zunächst als Entzündungsreiz wirken und eine vorausgegangene Nekrose Voraussetzung der Uratablagerung sein sollte, wird durch die erwähnten Befunde der Boden entzogen. Daß eine Überschwemmung der Säfte mit Purinstoffen unter Umständen als Entzündungsreiz wirken kann, soll nicht geleugnet werden; manche Beobachtungen sprechen dafür, so z. B. eine

1) M. Almagia (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beiträge **7**, 466 (1906).

solche von *Levinthal*[1]), der sich in einem Selbstversuche $^1/_2$ Gramm Xanthin (in Piperazinlösung) in die Cubitalvene injiziert hatte und bei dem sich nach einer mäßigen Anstrengung der unteren Extremitäten durch Tanzen ganz plötzlich einige Tage später ein ziemlich heftiger Schmerzanfall in einem Kniegelenke einstellte, der mit einer leichten Schwellung und lokalen Temperatursteigerung verbunden war. Die Uratablagerungen in den Geweben können aber, wie ja auch die zahlreichen Beobachtungen über reaktionslos wachsende Tophi lehren, sicherlich unabhängig von einer vorausgegangenen Nekrose erfolgen.

Inwieweit physikalische und inwieweit chemische Faktoren ein erhöhtes Absorptionsvermögen gewisser Gewebsformen für Harnsäure bedingen, läßt sich vorderhand wohl schwerlich auseinanderhalten; es handelt eben auch hier wiederum um recht komplizierte physikalisch-chemische Verhältnisse. So hat es sich z. B. herausgestellt, daß Aminosäuren auf die Absorption der Harnsäure durch Knorpel hemmend wirken[2]). Dagegen erfolgt die Monouratabscheidung aus Harnsäurelösungen sowie die Uratfällung in den Geweben anscheinend um so leichter, je höher der Natriumgehalt ist; *van Loghem*[3]) hat geradezu daran gedacht, die Prädilektion des Knorpels und Bindegewebes für die Harnsäure mit dem relativ hohen Natriumgehalt dieser Gewebe in Zusammenhang zu bringen; auch glaubt er, daß die Bildung der Tophi durch Salzsäurezufuhr günstig, durch Alkalizufuhr ungünstig beeinflußt wird. Sei dem, wie immer. Auf jeden Fall können Sie Eines daraus entnehmen: Daß nämlich das so viel geübte Bemühen, die Gicht durch Überschwemmung des Organismus mit »heilkräftigen« alkalischen Wässern günstig zu beeinflussen, einstweilen jeder theoretischen Grundlage entbehrt. »Daß durch den Gebrauch gewisser Quellen die Gicht günstig

Bedeutung des Alkaligehaltes der Gewebe für die Harnsäureablagerung.

1) W. Levinthal, (Klinik Fr. v. Müller, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 273 (1912).

2) Th. Brugsch und J. Citron (Klinik F. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 401 (1908).

3) van Loghem (Amsterdam), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 416 (1906). Zentralbl. f. Stoffw. **1907**, 244; vgl. auch Roberts, His und Paul, Gudzent, E. d'Agostino [Rendic. della Società Chim. Ital. **2**, Fasc. 6 (1910)].

therapeutisch beeinflußt werden kann«, sagt *Umber*[1]), »ist durch jahrhundertlange Erfahrung erprobt. Daß die Ursache davon in einer direkten Beeinflussung der gichtischen Purinstoffwechselstörung durch die anorganischen Bestandteile des Brunnens nicht gelegen sein kann, ist so gut wie bewiesen. Der günstige Effekt der Wasserdurchspülung an sich, in dem schon *Garrod* den Schwerpunkt der Mineralwasserkuren erblickte, die geregelte Lebensweise der Kranken, die Entfernung aus ihrem Milieu und nicht zuletzt das verständnisvolle Eingehen speziell geschulter Ärzte auf ihre kleinen und großen Klagen, das alles sind bei der Wirkung der Gichtkurorte günstigere therapeutische Faktoren, als der Mineralgehalt der Quellen an sich.«

Versuche zur künstlichen Erzeugung der Gicht.

Die Erforschung des Wesens der Gicht würde sicherlich schnellere Fortschritte zu verzeichnen haben, wenn die Versuche, diese Stoffwechselanomalie künstlich zu erzeugen, nicht bisher fehlgeschlagen wären. Die Rolle, welche die Harnsäure im Stoffwechsel der Vögel spielt, (wo sie ja die Hauptmenge des Exkretstickstoffes darstellt und zweifellos auf synthetischem Wege entsteht), ist von derjenigen im Haushalte des Menschen und der Säugetiere so grundverschieden, daß die Harnsäureablagerungen in inneren Organen, welche bei Vögeln nach Ureterenunterbindung (von *Ebstein*) und nach ausschließlicher Fleischfütterung (von *Kionka*) erzielt worden sind, für das Studium der Gicht wohl schwerlich verwertet werden können. *His* konnte durch lokale Injektionen von schwerlöslichem Mononatriumurat bei Hunden und durch gleichzeitige Alkoholdarreichung künstlich Tophi erzeugen, die spontan entstandenen Gichtknoten in allen Einzelnheiten glichen und so den Beweis liefern (s. o.), daß Harnsäureablagerungen unter Umständen als lokaler Entzündungsreiz wirken und das umgebende Gewebe zu entzündlicher Infiltration und der Bildung einer Kapsel aus Granulationsgewebe veranlassen können. Die spontane Bildung von Gichtknoten (etwa durch Überschwemmung des Kreislaufes mit harnsauren Salzen) scheint aber vorderhand nicht gelungen zu sein und gerade darauf würde es ja eben ankommen.

---

1) F. Umber, Lehrb. d. Ernährung und Stoffwechselkrankh. s. S.329 (1908).

Unter den die Gichterkrankung begünstigenden Momenten steht bekanntlich der Alkoholismus, die chronische Bleivergiftung und die dauernde Überernährung mit purinreichen Stoffen im Vordergrunde.

Alkoholismus.

Daß der chronische Alkoholismus zur Gicht in naher Beziehung steht, ist seit den Tagen, da der wackere Herr von Rodenstein, nach Verflüssigung seiner Dörfer, »von vielem Malvasier das Zipperlein am Halse hatte«, bis auf die Gegenwart durch viele tausende von Beispielen genugsam erhärtet worden. In welcher Art der Alkoholismus seine schädigende Wirkung in Bezug auf den Purinstoffwechsel aber geltend macht, wissen wir nicht. Nach *Beebe*[1]) soll es der exogene Anteil der Purine, nach *Landau*[2]) aber auch der endogene Anteil sein, der die Schuld trägt; der letztere meint, durch die toxische Wirkung des Alkohols werde der Zerfall der Zellnukleine vermehrt. *L. Pollak*[3]) hat bei Stoffwechselversuchen, die er auf der Klinik *Friedrich v. Müller*s ausgeführt hat, bei Alkoholikern eine Retention und verschleppte Ausscheidung der Harnsäure beobachtet, wie sie für den Harnsäurestoffwechsel der Gichtiker als charakteristisch gilt, und die geeignet ist, uns die nahen Beziehungen zwischen Alkoholismus und Gicht verständlich erscheinen zu lassen. Warum die Harnsäureausscheidung aber verschleppt ist, wissen wir in dem einen Falle ebensowenig wie in dem anderen. Wenn wir, wie wir es vorhin getan haben, von einem »erhöhten Retentionsbestreben der Gewebe« reden, so lehnen wir damit allerdings die humoralen Gichttheorien ab. Daß dies aber einer ausreichenden Erklärung gleichkommt, wollen wir weder uns, noch Anderen glaubhaft machen.

Chronische Bleivergiftung

Was die chronische Bleivergiftung betrifft, haben *Schittenhelm* und *Brugsch*[4]) bei einigen Fällen derselben die endogenen

1) S. P. Beebe (Yale Univers. New-Haven), Americ. Journ. of Physiol. **12**, 13 (1904).

2) A. Landau, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 280 (1909); vgl. auch Jahresber. f. Tierchem. **38**, 639 (1908).

3) L. Pollak (Klin. Fr. v. Müller, München), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 224 (1906).

4) A. Schittenhelm und Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 494 (1907).

Bleivergiftung.

Harnsäurewerte auffällig niedrig gefunden, während *Preti*[1]) bei drei Fällen chronischer Bleiintoxikation die absolute Menge des ausgeschiedenen Purinbasenstickstoffes über die Norm erhöht fand. Bei einer im Laboratorium *Julius Pohls*[2]) an chronisch mit Blei vergifteten Kaninchen ausgeführten Untersuchung fand sich in allen Fällen eine Zunahme jener Stickstofffraktion, welche die Gesamtpurine enthielt und zwar steigerte sich diese Fraktion oft in auffallender Weise mit der Zunahme der Vergiftung; dagegen zeigte das Verhalten der Harnsäure keine derartige Regelmäßigkeit. Wie Sie also sehen, sind die Verhältnisse hier wenig geklärt.

Einfluß überreichlicher Fleischnahrung.

Neben dem Alkoholismus und der chronischen Bleivergiftung spielt zweifellos die überreichliche Ernährung mit an Purinstoffen reichen Nahrungsstoffen, insbesondere mit Fleisch, in der Ätiologie der Gicht eine wichtige Rolle. Es ergibt sich dies mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wenn man die geographische Verbreitung dieser Stoffwechselanomalie in Betracht zieht: In Japan, China, Arabien und den Tropen, wo die Fleischnahrung ganz in den Hintergrund tritt, ist die Krankheit anscheinend äußerst selten; auch in ganz Südeuropa scheint sie nicht häufig zu sein; in Mitteleuropa tritt sie häufiger auf; am häufigsten aber ist sie in den an die Nord- und Ostsee angrenzenden Ländern; namentlich in England und Holland ist sie geradezu endemisch. Es ist denkbar, daß die Vorliebe meiner Landsleute für gekochtes Rindfleisch, das von den Nordländern meist verschmäht wird, eine der Ursachen bildet, warum in Österreich die Gicht nicht sehr häufig ist: Während die purinreichen Extraktivstoffe beim Braten im Fleische eingeschlossen bleiben, werden sie beim Auskochen daraus entfernt; daher ausgekochtes Fleisch, vorausgesetzt, daß man die Brühe nicht mitgenießt, als purinarmes Nahrungsmittel gelten kann.

Langdauernde Nukleinsäurefütterung beim Hunde.

Um nun den Einfluß langdauernder Purinüberschwemmung auf den Säugetierorganismus systematisch festzustellen, habe ich meinen Schüler *Hirokawa*[3]) veranlaßt, bei einem monate-

1) Preti, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 411 (1909).

2) Rambousek (Labor. J. Pohl, Prag), Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, (1910) S. A.

3) W. Hirokawa, Biochem. Zeitschr. **26**, 441 (1910). (Unter Leitung von O. v. Fürth.)

lang mit Nukleinsäure gefütterten, sehr gleichmäßig ernährten Hunde den Purinstoffwechsel sorgfältig zu studieren. Ein mit gemischter Kost gleichmäßig ernährter, kleiner Hund vertrug drei Monate lang die tägliche Verfütterung von 5 Gramm nukleinsauren Natrons, ohne irgend eine auffällige Schädigung oder eine Einbuße an Körpergewicht zu erleiden. Dagegen war in Bezug auf den Purinstoffwechsel eine auffällige Änderung zu konstatieren. Während im Beginne des Versuches von der Summe Purin-N + Allantoin-N 98½% auf das Allantoin und nur 1½% auf die Purinbasen und die Harnsäure zusammengenommen entfallen waren, ging allmählich die Harnsäuremenge in die Höhe, derart, daß nach 10 Wochen etwa 10mal mehr davon ausgeschieden wurde, als in der ersten Woche der Nukleinsäurefütterung (13% von der Summe Purin-N + Allantoin-N). Ein gleichzeitiger Anstieg der Purinbasen war nicht wahrnehmbar. Die Befunde deuten daraufhin, daß der Stoffwechsel unseres Versuchstieres durch die langdauernde Überschwemmung mit Nukleinsäurespaltungsprodukten eine derartige Beeinflussung erfahren hatte, daß das Vermögen des Hundeorganismus, Harnsäure annähernd vollständig zu Allantoin zu oxydieren, beeinträchtigt erschien, und daß ein größerer Bruchteil der ersteren in unverändertem Zustande zur Ausscheidung gelangte. Dagegen hatte die Umwandlung der Purinbasen in Harnsäure nicht gelitten, derart, daß nach wie vor nur eine minimale Menge derselben in unverändertem Zustande zum Vorscheine kam.

Radiumtherapie der Gicht.

Unter den neueren, auf eine Heilung der Gicht abzielenden Bestrebungen beansprucht die Radiumtherapie der Gicht momentan wohl das größte Interesse. Ich möchte es mir daher nicht versagen, mit einigen Worten auf dieselbe einzugehen. Sie nimmt ihren Ausgangspunkt von Versuchen, die *Gudzent*[1]) an der Klinik von *W. His* über den Einfluß der Radiumemanation auf die Löslichkeit des Mononatriumurats ausgeführt hatte. Wie schon früher erwähnt, nimmt *Gudzent* an, daß das im Blutserum

1) F. Gudzent (Klinik His, Berlin), Med. Klin. **1909**, Nr. 37 S. 1381. Deutsche med. Wochenschr. **1909**, 921; 27. Intern. Kongreß Wiesbaden **1910**, S. 539; Med. Klin. **1910**, Nr. 42; Therapie d. Gegenw. **1910**, 529 Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung **8**, 198 (1911).

zirkulierende Mononatriumurat in zwei durch intramolekulare Umlagerung ineinander übergehenden Formen existenzfähig ist: der Laktam- und der Laktimform, wobei das leichter lösliche unbeständige Laktam die Tendenz besitzt, in das schwerer lösliche, beständige Laktim überzugehen. Nun soll die Radiumemanation nicht nur imstande sein, diesen Übergang zu hemmen, sondern sogar auch das schwerer lösliche in das leichter lösliche Salz zurückzuverwandeln[1]) und die Harnsäure dann auch noch weiter zu leichter löslichen Stoffen, schließlich zu Kohlensäure und Ammoniak abzubauen. Diese lösende Wirkung der Radiumemanation soll sich nun auch innerhalb des lebenden Organismus geltend machen und den Gichtprozeß günstig beeinflussen, in dem Sinne etwa, daß es zu einer Auflösung vorhandener Harnsäureablagerungen in den Geweben, sowie zu einer Verminderung der Harnsäureanhäufung im Blute kommt. *W. His*[2]) hält die günstige Beeinflussung der gichtischen Krankheitserscheinungen durch das Radium, welches vor allem durch Einatmen der Emanation, jedoch auch durch Trink- und Badekuren, sowie durch Injektion von Radiumsalzen in die unmittelbare Umgebung der erkrankten Gewebe zur Anwendung gebracht wird, für erwiesen. Seine Angaben haben vielfach Bestätigung gefunden, jedoch auch vielfachen Widerspruch hervorgerufen. Auch gelegentlich des letzten Internistenkongresses (Wiesbaden 1912) sind die gegensätzlichen Meinungen scharf aneinander geraten. Jedoch selbst angenommen, daß die Radiumbehandlung die Symptome der Gichterkrankung günstig beeinflußt, kann die Deutung dieses Vorganges im Sinne einer Löslichkeitszunahme des Mononatriumurates oder einer Harnsäurezerstörung schwerlich aufrecht erhalten werden. Aus eingehenden Versuchen die *E. v. Knaffl-Lenz* und *W. Wiechowski*[3]) im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführt haben, geht nämlich hervor, daß selbst große Emanationsmengen weder eine Zersetzung, noch

1) Vgl. H. Bechhold und J. Ziegler, Berliner klin. Wochenschr. **1910**, 712; Biochem. Zeitschr. **20**, 189 (1909).

2) W. His, Internisten-Kongreß 1910 u. 1912; Berliner klin. Wochenschr. **1911**, 197.

3) E. v. Knaffl-Lenz und W. Wiechowski (Labor. H. H. Meyer, Wien), Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 303 (1912).

eine Löslichkeitszunahme von Mononatriumurat hervorrufen. Da die Harnsäure leicht der Ozonoxydation unterliegt, konnte man daran denken, daß vielleicht ein solcher Vorgang mit im Spiele sei; es hat sich jedoch gezeigt, daß auch die durch Radiumpräparate in der Luft entstehenden Ozonmengen nicht hinreichen, um eine merkliche Harnsäurezerstörung hervorzubringen. Durch welche Umstände die gegenteiligen Resultate von *Gudzent* bedingt waren, ist nicht klargestellt. Die genannten Forscher erwähnen, daß bei Anwendung unreiner alkalisch reagierender Radiumpräparate eine Zersetzung leicht statt hat und daß vom Glase abgegebenes Alkali mit im Spiele sein könne. »Wenn nun auch eine direkte Wirkung von Emanation auf Mononatriumurat nicht besteht«, sagen *v. Knaffl-Lenz* und *Wiechowski* weiterhin, »so wäre immerhin die Möglichkeit der Aktivierung einer nur spurenweise in den menschlichen Organen vorhandenen Harnsäureoxydase zur Erklärung der günstigen Wirkung von Emanation bei Gicht vorhanden ..... Es scheint uns aber eine solche Wirkung der Emanation unwahrscheinlich, da im Stoffwechselversuche beim Menschen fast in allen Fällen eine Steigerung der Harnsäureausscheidung unter dem Einflusse der Radiumemanation gefunden wurde[1]). Es bleibt dann zur Erklärung der heilenden Wirkung der Radiumemanation bei Gicht die Annahme übrig, daß die Ausscheidung der Harnsäure durch die Niere unter dem Einflusse der Emanation erleichtert wird. Ob dies eine direkte Wirkung auf den Sekretionsvorgang der Harnsäure ist, oder ob die von *His* und seinen Schülern behauptete entzündungshemmende Wirkung der Emanation bei Gichtikern indirekt eine Erleichterung der Harnsäureausscheidung zur Folge hat, das zu entscheiden, werden wohl ad hoc angestellte Versuche imstande sein.« Da sich nach den Beobachtungen von *Knaffl-Lenz* bei Einwirkung großer Emanationsmengen nicht nur eine Einwirkung auf den Respirationsapparat, sondern auch eine solche auf das Zentralnervensystem herausgestellt hat, ist bei der Radiumtherapie der Gicht jedenfalls Vor-

1) H. Mandel [Radium in Biol. **1**, 163 (1911), cit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. 12, Nr. 2879] fand allerdings in Fällen von Gicht, die unter dem Einflusse der Radiumemanation eine deutliche Besserung zeigten, die Harnsäureausscheidungskurve absolut unbeeinflußt.

sicht geboten[1]). In Übereinstimmung mit *Knaffl-Lenz* und *Wiechowski* haben neue Versuche aus *Neubergs* Laboratorium ergeben, daß eine Beeinflussung der Löslichkeit oder ein Abbau von Mononatriumurat zu Kohlensäure und Ammoniak durch Radiumemanation nicht stattfindet[2]).

Medikamentöse Therapie der Gicht.

Was im übrigen die medikamentöse Therapie der Gicht[3]) betrifft ist darüber herzlich wenig Erfreuliches zu vermelden. Das seit altersher hochgepriesene Gift der Herbstzeitlosen, das Colchicin, findet noch immer Anhänger, ohne daß jemand seine Wirkung wirklich erklären könnte. Von der vielverwendeten Salizylsäure und ihren zahlreichen Verwandten wird angegeben, daß sie die Harnsäureausscheidung steigern; ob aber ihre (übrigens vielbestrittene) günstige Wirkung bei Gicht damit zusammenhängt oder einfach mit einem »antirheumatischen« Effekte, mag dahin gestellt bleiben. Auch die Chinasäure (Hexahydrotetraoxybenzoesäure) schließt sich mit ihren zahlreichen Derivaten vielleicht hier an; jedenfalls aber waren die Vorstellungen, auf die die Chinasäuretherapie basiert worden war, grundfalsch. (Man hatte gemeint, die Chinasäure, welche im Organismus in Benzoesäure übergeht und eine Hippursäuresynthese veranlaßt, entziehe so Glykokoll einer Harnsäuresynthese: wir wissen aber heute, daß eine derartige Harnsäuresynthese aus Glykokoll im Säugetierorganismus keine Rolle spielt.) Was es mit der vermehrten Harnsäureausscheidung unter Einwirkung der Chinolinkarbonsäuren[4]) für ein Bewandtnis habe, ist schwer zu sagen; die angeblich sehr befriedigenden Wirkungen der Phenylchinolinkarbonsäure (Atophan) werden neuerdings vielfach hervorgehoben[5]). Die Versuche, die Löslichkeit der Harnsäure im Blute

1) E. v. Knaffl-Lenz (Labor. H. H. Meyer), Wiener klin. Wochenschr. **25**, Nr. 12.

2) P. Lazarus, 29. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden, 17. April 1912. — J. Kerb und P. Lazarus (Chem. Abt. Physiol. Inst. Landw. Hochschule, Berlin), Biochem. Zeitschr. **42**, 82 (1912).

3) **Literatur über Gichttherapie:** O. Minkowski, Die Gicht, S. 299—322, Wien (1903).

4) A. Nicolaier und M. Dohrn, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 331 (1908).

5) W. Weintraud, Therapie der Gegenwart **1911**, 97. R. Feulgen, Dissert. Kiel 1912, Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1912**, Nr. 2840. B.

durch Zufuhr von Piperazin, formaldehydabspaltenden Stoffen, wie Hexamethylentetramin (Urotropin), Nukleinsäuren, Harnstoff, Alkalien und alkalischen Wässern zu erhöhen, entbehren ebensowohl einer theoretischen, wie einer praktischen Berechtigung. Auch wird neuerdings behauptet (s. o.), daß Alkalien bei Gicht nicht nur nicht nützlich, sondern schädlich sind und daß man die Gicht durch dauernde Zufuhr von Salzsäure günstig beeinflussen könne, insoferne dadurch das Aufnahmsvermögen des Blutes und der Gewebe für Harnsäure geändert wird[1]). Im ganzen gelangt *F. Umber*[2]) zu dem wenig erbaulichen Schlußergebnisse, »daß alle medikamentösen Bestrebungen, welche darauf ausgegangen sind, die Harnsäureausfuhr zu steigern, die Lösung der Uratablagerungen zu befördern oder die Harnsäurebildung zu verringern, gänzlich bankerott gemacht haben. Eine heilsame medikamentöse Beeinflussung des gichtischen Stoffwechsels existiert bis heute nicht und die Erfolge, welche uns die fortschreitende Erkenntnis gebracht hat, liegen lediglich auf diätetischem Gebiet.« Ob wohl das Radium oder das Atophan an der Gültigkeit dieses Satzes etwas ändern wird? Wir wollen es vorderhand ruhig abwarten.

Heute liegt die Sache also etwa so: Das eigentliche Wesen der gichtischen Erkrankung ist uns unbekannt geblieben; wir wissen aber wenigstens soviel, daß dieselbe mit einer Harnsäureanhäufung im Blute irgend etwas zu tun hat und daß eine Steigerung dieser Anhäufung die Krankheitserscheinungen ungünstig beeinflußt. Man wird sich also bei der diätetischen Behandlung der Gicht von dem Gesichtspunkte leiten lassen, die Zufuhr von harnsäurebildenden Substanzen möglichst einzuschränken. Hierher gehören vor allem die Extraktivstoffe des Fleisches sowie auch kernreiche, daher viel Nukleinsäure einschließende, Gichtdiät.

Bauch (Klinik Weintraud, Wiesbaden), Arch. f. Verdauungskr. **17**, Ergänz. Heft 186 (1911). E. Frank gem. mit Przedborski (Klin. Minkowski, Breslau), Arch. f. exper. Pathol. **68**, 349.

1) Falkenstein, Berl. klin. Wochenschr. **1906**, 228. J. J. Schmidt, Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 83, 1764; vgl. auch van Loghem l. c.

2) F. Umber, Lehrb. d. Ernährung und der Stoffwechselkr. S. 333 (1909).

Organe, wie Thymus, Milz, Leber, Lunge und Niere. Man wird die letzteren daher ganz verbieten und dies mit Recht, da Fälle in genügender Zahl bekannt sind, wo bei einem Gichtiker z. B. durch Genuß von Thymus (Bries) direkt ein akuter Anfall ausgelöst worden ist. Fleisch soll nur in gut ausgekochtem, nicht aber in gebratenem Zustande genossen werden. Fleischbrühe und »echte« Suppen sowie jeder Zusatz von Fleischextrakt ist untersagt. Auf der Proskriptionsliste stehen ferner Kaffee und Tee wegen ihres Gehaltes an Methylpurinen, sowie der Alkohol in seinen verschiedenen Formen, da seine schädliche Wirkung in Bezug auf den Gichtprozeß zwar nicht theoretisch aufgeklärt, dafür aber umso sicherer praktisch festgestellt ist. Schließlich erscheint eine reichliche Wasserdurchspülung des Organismus rationell. Dies wären die theoretischen Grundlinien einer rationellen Gichtdiät, so weit ich dieselben verstehe. Im übrigen muß ich Sie aber auf die in zahlreichen Monographien gesammelten Erfahrungen der Praktiker verweisen; es wäre hier, wie überall, durchaus unangebracht und verkehrt, wenn wir das, was nüchterne und objektive Beobachter mit ehrlichem Bemühen bei jahrzehntelanger Beobachtung für zweckmäßig befunden haben, einfach ignorieren wollten, weil wir dafür keine theoretische Erklärung zu finden wissen. Vergessen wir nie, daß die Beobachtungen richtig und die Theorien falsch sein können und daß ein richtiger Naturforscher die ersteren im allgemeinen höher bewertet als die letzteren. Nur ist das objektive Beobachten insbesondere bei der Therapie chronischer innerer Erkrankungen leider eine unendlich schwierige Sache, daher dieselbe zu allen Zeiten und bei allen Völkern das gelobte Land der wissentlichen und unwissentlichen Charlatanerie war und sein wird.

XXXIV. Vorlesung.

Verdauung der Kohlehydrate — Blutzucker — Diastatische Fermente.

Verdauung der Kohlehydrate.

Indem wir uns jetzt für eine Weile von den Stoffwechselvorgängen, welche die Eiweißkörper und Nukleoproteide betreffen, abwenden, soll uns unsere Wanderung nunmehr in ein neues Gebiet führen, welches sich schier unermeßlich weit vor unseren Blicken ausdehnt. Es ist dies das Gebiet des Kohlehydratstoffwechsels. Doch ist der Weg auch lang, so ist es doch ein Gefühl der Erleichterung, mit dem ich ihn betrete; — ein Gefühl, etwa ähnlich jenem, das der Gebirgswanderer empfindet, wenn er an einem heißen Tage durch schwülen Hochwald lang und steil emporgestiegen und schließlich an die Grenze der Baumregion gelangt ist. Mag die Wegstrecke, die nunmehr vor ihm liegt, auch noch so mühsam sein: es geht sich leichter, wenn der Ausblick freier und nicht mehr von allen Seiten durch das Halbdunkel dichtwuchernden Gestrüppes beengt ist. Und ein Dämmerlicht ist es eben, das uns umgibt, so lange wir im Gebiete des Eiweißstoffwechsels weilen. Wie könnte es auch anders sein? Da die chemische Natur der Eiweißkörper für uns noch so dunkel ist, können wir beim Forschen nach ihren Schicksalen in der Tiefe des Organismus nicht allzuviel Licht erwarten. Wenn wir uns mit den Kohlehydraten beschäftigen, haben wir es wenigstens mit einer chemisch wohldefinierten Materie zu tun.

Wir wollen nunmehr versuchen, die Kohlehydrate auf ihrem Wege durch den Organismus zu verfolgen und beginnen, ebenso wie wir es bei den Eiweißkörpern gehalten haben, mit den Schicksalen derselben im Verdauungstrakte.

Ptyalin.

Bekanntlich mengt sich der aufgenommenen Nahrung beim Menschen und vielen Tieren bereits im Munde ein diastatisches

(kohlehydratspaltendes) Sekret, der Speichel bei. Da die Salzsäure des Magensaftes schon in relativ niedriger Konzentration die verzuckernde Wirkung des »Ptyalins« hemmt und dieses bei größerer Konzentration zerstört, war und ist man noch vielfach der Meinung, daß die Ptyalinwirkung von nur geringer Bedeutung sei und daß dieselbe ein schnelles Ende finde, sobald die Nahrung in den Magen gelangt. In Wirklichkeit dürfte dies aber keineswegs der Fall sein. Es ist nämlich zu beachten, daß bei Aufnahme größerer Nahrungsmengen nur die ersten Anteile derselben mit der Magenschleimhaut unmittelbar in Berührung kommen; im Inneren des Nahrungsklumpens braucht keineswegs eine saure Reaktion zu herrschen und die diastatische Wirkung des beigemengten Speichels kann auch weiter ungestört zur Geltung kommen[1]).

Kohlehydratverdauung im Magen.

Über die Tatsache einer bereits im Magen beginnenden Kohlehydratspaltung kann sonach kein Zweifel bestehen, und dies um so weniger, als auch die Salzsäure allein, ohne Mithilfe von Fermenten insbesondere bei der Brutofentemperatur des Warmblütlermagens in diesem Sinne tätig ist. Nach den Untersuchungen der *Ellenberger*schen Schule[2]) und anderer darf man wohl annehmen, daß manche Säugetiere, wie z. B. das Schwein ein eigenes diastatisches Magenferment produzieren. Auch beim Hunde, dessen Speichel keine Diastase enthält, soll der Magen befähigt sein, ein diastatisches Ferment zu bereiten und zwar in diesem Falle ein solches, welches sogar noch bei stark saurer Reaktion wirksam ist. Von anderer Seite[3]) her wird allerdings behauptet, daß die Kohlehydrate im Hundemagen im allgemeinen keine merklichen Veränderungen erfahren und daß ein geringes Ausmaß von Spaltung daselbst durch die Wirkung der Salzsäure des Magensaftes hinlänglich erklärt wird, derart, daß die Annahme eines amylolytischen, resp. invertierenden Fermentes überflüssig erscheint.

---

1) Vgl. O. Cohnheim, Physiol. d. Verd. u. Ernährung, S. 142 (1908).

2) F. Bengla und G. Haane (Labor. Ellenberger), Pflügers Arch. **106**, 267, 286 (1904); vgl. auch dort und bei O. Cohnheim (l. c.) die Literatur.

3) London und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 1908.

Kohlehydratverdauung im Darme.

Jedenfalls wird man aber annehmen dürfen, daß sowohl die Aufspaltung als auch die Resorption der Kohlehydrate sich weitaus ihrem Hauptanteile nach erst im Darme vollzieht, wo dieselben vor allem der mächtigen Wirkung der Pankreasdiastase, jedoch auch anderer Fermente (Invertin, Maltase, Laktase) unterliegen. Die Stärke erfährt im Darme bekanntlich einen stufenweisen Abbau. Ob es an der Zeit wäre, das alte, vieldiskutierte Schema

Stärke → Erythrodextrin → Achroodextrin → Maltose → Glukose

durch ein moderneres zu ersetzen, soll hier nicht weiter erörtert werden.

Anteil des Pankreas an der Produktion kohlehydratspaltender Fermente.

Da der Pankreasdiastase bei der normalen Aufspaltung der Kohlehydrate im Darme, wie gesagt, der Löwenanteil zukommt, ist es nicht ohne weiteres einzusehen, wieso es geschieht, daß auch nach Ausschaltung des Pankreassekretes[1]) durch Unterbindung der Pankreasausführungsgänge beim Hunde, wie dies z. B. in den Versuchen von *Rosenberg* der Fall war, neun Zehntel der verfütterten Amylaceen resorbiert werden können. Es ist dies im Grunde genommen um so merkwürdiger, als beim Hunde eine diastatische Wirkung des Speichels, der Galle und des Darmsaftes zum mindesten unter normalen Verhältnissen praktisch kaum in Betracht kommt. Wird das Pankreas exstirpiert, so erscheint die Kohlehydratresorption stärker gestört, (wenngleich *Minkowski* und *Abelmann* auch in diesem Falle ihre Hunde noch befähigt fanden, mehr als die Hälfte verfütterter Amylaceen zu resorbieren.) Ob man wirklich genötigt ist, dem Pankreas, außer seiner bekannten innersekretorischen Funktion, auch noch eine gesonderte rätselhafte Rolle bei der Resorption zuzuschreiben, wie dies *Lombroso*[2]) tun will, ist mir recht zweifelhaft. Vergessen Sie nicht, daß die Totalextirpation des Pankreas ein sehr schwerer Eingriff ist, der den ganzen Haushalt sozusagen »durcheinanderbringt«. Warum sollte er also gerade die Kohlehydratresorption ganz unberührt lassen?

Bekanntlich hat *Pawlow* die von ihm aufgestellte Lehre von

1) Vgl. d. einschläg. **Literatur:** J. Munk, Ergebn. d. Physiol. **1**, 308 (1902).

2) W. Lombroso (Turin), Hofmeisters Beiträge **8**, 51 (1906).

der Adaptation der Verdauungssäfte an die jeweilige Beschaffenheit der aufgenommenen Nahrung in konsequenter Weise verfochten. Speziell in Bezug auf die milchzuckerspaltende Funktion des Pankreas haben *Weinland*[1]) und Andere[2]) behauptet, daß dieselbe durch Milchfütterung bei Hunden und neugeborenen Menschen erheblich gesteigert bzw. erst ausgelöst wird; doch vermochten andere Untersuchungen keinerlei Bestätigung derartiger Angaben zu erbringen[3]).

Angesichts des bei späterer Gelegenheit zu erörternden Umstandes, daß das fettspaltende Ferment des Pankreas in seiner Wirkung durch den Zutritt der Galle sehr erheblich gesteigert wird, ist es nicht ohne Interesse, daß die Galle auch auf die Verdauung der Stärke einen günstigen Einfluß übt; derselbe soll angeblich durch den Umstand zu erklären sein, daß die Gallensalze die Oberflächenspannung des Stärkekleisters erniedrigen[4]).

Schicksale der Disaccharide.

In Bezug auf die Resorptionsvorgänge im Darme ist die Tatsache von besonderer Wichtigkeit, daß die Darmwand nicht nur für hochmolekulare Kolloide, sondern auch für die Disaccharide im Vergleiche zu den Monosacchariden ganz auffallend schlecht permeabel ist. Es ist dies mit Recht so gedeutet worden, daß die Darmwand anscheinend nur solche Zucker leicht passieren läßt, die von den Gewebszellen leicht verbraucht werden können[5]). Daß aber die letzteren mit der Mehrzahl der Disaccharide nichts anzufangen wissen, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß sowohl Rohrzucker als auch Laktose, wenn man sie parenteral, also subkutan oder intravenös beibringt, ihrer Hauptmenge nach einfach unverändert ausgeschieden werden. Wenn für die Maltose nicht auch das Gleiche gilt, so verdankt sie dies

1) E. Weinland (München), Zeitschr. f. Biol. **38**, 607 (1899); **40**, 386 (1900).

2) F. A. Bainbridge (Univ. Coll. London), Journ. of Physiol. **31**, 98 (1905). P. Sioto (Labor. Fano), Arch. d. Fisiol. **4**, 116 (1907). O. Martinelli (Bologna), Zentralbl. f. Stoffwechselkr. **8**, 481 (1907).

3) R. Aders Plimmer, Journ. of Physiol. **34**, 93 (1906); **35**, 20 (1906/1907). J. Ibrahim und L. Kaumheimer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, (1909).

4) G. Buglia (Labor. Bottazzi, Neapel), Biochem. Zeitschr. **25**, 239 (1910).

5) Vgl. E. H. Starling, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 241—242 (1909).

dem Umstande, daß das Blut ein Ferment enthält, die »Maltase«, welches auch den parenteral eingeführten Zucker noch nach seinem Übergange in die Blutbahn zu Glukose aufzuspalten vermag. Da der Mensch nun ganz ungeheuere Rohrzuckermengen (300 Gramm und mehr) vom Darme aus aufzunehmen vermag, ohne daß Zucker in den Harn übertritt, so ergibt sich ohne weiteres die Tatsache, daß die Doppelzucker im allgemeinen und sicherlich auch die hochmolekularen Kohlehydrate vor dem Eintritte in die Blutbahn einer vollständigen Spaltung anheimfallen[1]).

Diese Regel wird auch durch den Umstand nicht umgestoßen, daß, wie *v. Mering*, *Otto* und Andere nachgewiesen haben, nach kohlehydratreicher Nahrung dextrinartige Kohlehydrate im Pfortaderblute auftreten können[2]) und daß solche in geringer Menge im normalen Harne, viel reichlicher jedoch beim Diabetes nachweisbar sind[3]).

Was den Resorptionsmodus der Zucker weiter betrifft, tritt nach den Untersuchungen von *London* die Kohlehydratresorption im Magen ganz in den Hintergrund. Wird eine konzentrierte Zuckerlösung in den Dünndarm eingebracht, so wird einerseits Zucker resorbiert, andererseits Wasser in das Darmlumen abgegeben, bis eine Verdünnung der Zuckerlösung auf etwa 6—8% erfolgt ist; worauf dann bei diesem Konzentrationsgrade die Resorption sehr rasch erfolgt[4]). Nach Untersuchungen aus dem Laboratorium *Röhmanns* erreicht übrigens die Resorption von Traubenzucker aus dem Darme ihr relatives Maximum bei einer Konzentration, die dem osmotischen Drucke des Blutserums entspricht[5]).

Verdünnung einer Zuckerlösung im Darme.

Ich möchte nunmehr auf jenes Problem übergehen, welches mir unter den mit den Schicksalen der Kohlehydrate im Verdauungstrakte zusammenhängenden Fragen gegenwärtig am interessantesten scheint: das Problem der Zelluloseverdauung.

---

1) Vgl. H. Bierry, Biochem. Zeitschr. **44**, 402, 405, 426 (1912).

2) Vgl. J. Munk, Ergebn. d. Physiol. **1**, 306 (1902).

3) K. v. Alfthan, Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harne, Helsingfors 1904. S. A.

4) E. S. London und W. W. Polowzowa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 513 (1908); **57**, 529 (1908).

5) K. Omi, (Labor. Röhmann Breslau), Pflügers Arch. **126**, 428 (1909).

Verschwinden der Rohfaser aus dem Verdauungstrakte.

Angesichts der gewaltigen Mengen von Zellulose, welche Pflanzenfresser mit der Nahrung zu sich nehmen, mußte sich die Frage aufdrängen, ob und in welcher Art eine physiologische Ausnutzung derselben im Organismus erfolgt. Schon die älteren Untersuchungen von *Haubner*, *Henneberg* und *Stohmann*, *V. Hofmeister*, *Weiske*, *Knieriem* u. a. lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß beim Pflanzenfresser ein Teil der verfütterten »Rohfaser« (also jenes Gemenges von Zellulosen, Hemizellulosen, Pentosanen, Lignin u. dgl. welches nach Erschöpfung pflanzlicher Futterstoffe mit verdünnter Säure, Lauge, Alkohol und Äther zurückbleibt) tatsächlich aus dem Darme verschwindet[1]). Es handelt sich dabei nicht etwa um subtile Dinge, sondern im Gegenteil um ganz grobe Verhältnisse, insoferne der Anteil der aufgenommenen Zellulose, der im Digestionstrakte verschwindet und mit den Exkrementen nicht mehr zum Vorscheine kommt, bei den pflanzenfressenden Haustieren auf 30—70% geschätzt wird. Der Grad der »Ausnützung« hängt in erster Linie von der Beschaffenheit der Zellulose ab. Diejenige des Heues und in noch höherem Grade diejenige zarter junger Pflanzen wird weit leichter angegriffen, als z. B. die der Samenschale des Hafers und der Gerste, welche für ganz oder nahezu für ganz unverdaulich gilt. Überraschenderweise scheinen Vögel, auch die typischen Körnerfresser, die Zellulose gar nicht zu verdauen; *W. Biedermann*[2]) meint, es werde dies verständlich, wenn man bedenkt, daß von Pflanzennahrung lebende Vögel durchwegs einen kräftig entwickelten Muskelmagen besitzen, durch dessen mechanische Tätigkeit eine feine Zerkleinerung des Körnerfutters auch ohne chemische Lösung der Zellulosehüllen ermöglicht wird. Dem Fleischfresser, insbesondere dem Hunde, geht das Vermögen der Zelluloseverdauung ab; es darf dies nach mannigfachen Kontroversen auf Grund der Untersuchungen *Scheunert*s u. a. nunmehr für ausgemacht gelten[3]).

---

1) **Literatur über Zelluloseverdauung:** A. Scheunert, Handb. d. Biochem. **3**^{II}, 134—138 (1909). W. Biedermann, Handb. d. vergleich. Physiol. **2**^{I}, 1314—1344 (1911).

2) l. c. S. 1314.

3) A. Scheunert und E. Lötsch, Berl. tierärztl. Wochenschr. **1909**, Nr. 47; Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 219 (1910); Biochem. Zeitschr. **20**,

Der Mensch scheint sich in Bezug auf sein Verhalten gegenüber der Zellulose den Pflanzenfressern anzureihen. Es wird angegeben, daß derselbe ca. 50% der in Form von Gemüsen und Obst eingeführten Zellulose und Hemizellulose, bei habitueller Obstipation sogar bis 80%, zu verdauen vermag. Der Vorschlag, dergleichen bei schweren Diabetikern als Ersatz für die gewöhnlichen, leicht resorbierbaren Kohlehydrate zu verwenden, beruht auf der, wie wir später sehen werden, vorderhand noch durchaus unbewiesenen Annahme, daß die Zellulose ganz analog der Stärke und nur viel langsamer als diese zu Zuckern abgebaut werde[1]).

Bestimmung der Zellulose.

Die in Bezug auf die Ausnutzbarkeit der Zellulose bestehenden Meinungsdifferenzen sind zum Teile durch die Unvollkommenheit der zur quantitativen Bestimmung der Zellulose angewandten Methoden verschuldet worden. Die vielbenutzte Methode von *Lange* beruht auf der unzutreffenden Vorstellung, daß die Zellulose selbst durch schmelzendes Alkali nicht angegriffen wird. Auch das Verfahren von *Simon* und *Lohrisch*, bei dem das zu untersuchende Material mit 50prozentiger Lauge erhitzt, sodann mit Wasserstoffsuperoxyd entfärbt wird, ist nach *Scheunert*[2]) mit großen Verlusten verbunden. Der Genannte empfiehlt zur Bestimmung der Zellulose einfach so vorzugehen, daß die zu prüfende Substanz zunächst mit sehr konzentrierter Lauge erhitzt, der ungelöste Rückstand auf einem gehärteten Filter ausgewaschen und schließlich zur Wägung gebracht wird. Der Aschengehalt der so erhaltenen Zellulose muß eventuell berücksichtigt werden.

Cytasen.

In welcher Art erfolgt nun die Verdauung der Zellulose? Es lag da sicherlich am nächsten, anzunehmen, daß der Organismus der Pflanzenfresser, ebensogut wie er für die Eiweiß-, Zucker- und Fett-

---

10 (1909). H. Lohrisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 143 (1910). H. v. Hösslin (Med. Klin. Halle); Zeitschr. f. Biol. **54**, 395 (1910).

1) H. Lorisch (Med. Klin. Halle), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 478 (1909). F. Moeller (Med. Klin. Halle), Inaug.-Diss. Halle 1911 u. Intern. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **1**, 325 (1910). F. Schilling, Arch. f. Verdauungskr. **16**, 720 (1910). W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. 2^{I}, 1315 (1911).

2) A. Scheunert, Handb. d. bioch. Arbeitsmeth. **3**, 277—280 (1910). W. Grimmer und A. Scheunert, Berl. tierärztl. Wochenschr. **1910**, Nr. 7.

spaltung Fermente produziert, auch für die Zellulosespaltung ein diesem besonderem Zwecke angepaßtes Ferment beistellen könnte.

Diese Vorstellung hat auch tatsächlich für niedere Tiere eine experimentelle Begründung gefunden. Wir verdanken den schönen Untersuchungen von *Biedermann*[1]) die Feststellung, daß das Lebersekret gewisser Mollusken und Crustaceen wirklich ein sehr wirksames zelluloselösendes Ferment, eine »Cytase« enthält. Läßt man z. B. das Lebersekret einer Weinbergschnecke auf dünne Schnitte durch das stärkeführende Endosperm eines Weizenkornes einwirken, so bemerkt man eine schnelle Lösung der Zellmembranen, die erfolgt, noch ehe die eingeschlossenen Stärkekörner merklich angegriffen worden sind. Noch überraschender jedoch ist die Energie, mit der der Schneckenmagensaft etwa auf die mächtig verdickten und außerordentlich widerstandsfähigen Zellwände des Dattelendosperms, der Steinnuß oder der Kaffeebohne lösend einwirkt. Es ergab sich weiterhin, daß die verschiedenen Zellulosen und Hemizellulosen unter der Einwirkung der Cytase in dieselben Bruchstücke zerfallen (Glukose, Mannose, Galaktose, Pentosen usw.), die bei der Spaltung durch kochende Mineralsäuren entstehen. Es handelt sich hier also um eine richtige hydrolytische Spaltung. Die Angaben *Biedermann*s haben durch eine Reihe von Nachprüfungen[2]), insbesondere seitens französischer Autoren[3]) volle Bestätigung gefunden.

Die Hoffnung, ein analoges Ferment auch im Darme pflanzenfressender Säugetiere nachweisen zu können, ist nicht in Erfüllung gegangen. Der durch *Berkefeld*-Filter u. dgl. von Mikroorganismen mit Sicherheit befreite Darminhalt der Säugetiere erwies sich der Zellulose gegenüber stets als unwirksam[4]). Wurde die Zellulose durch Zusatz von Zucker, welchen zahlreiche Bak-

1) W. Biedermann und P. Moritz, Pflügers Arch. **73**, 219 (1898).

2) E. Müller, Pflügers Arch. **83**, 619 (1901).

3) H. Bierry, J. Giaja, M. Pacaut, G. Seillère u. a. in den C. R. Soc. de Biol. H. Bierry und J. Giaja (Sorbonne, Paris), Biochem. Zeitschr. **40**, 370 (1912).

4) A. Scheunert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 9 (1906) sowie die Vers. von Ellenberger, V. Hofmeister, Holdefleiss und H. T. Brown, zit. n. Scheunert, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 135 (1909).

terien, insbesondere Anaërobier als Energiequelle jedem anderen Materiale vorziehen, vor dem Angriffe der Mikroorganismen geschützt, so blieb hier jede Zellulosespaltung aus; — ein Befund, der kaum verständlich wäre, wenn es sich um eine hydrolytische Spaltung durch die Wirkung von Cytasen handeln würde[1]).

Beteiligung der in der Nahrung enthaltenen Enzyme an der Verdauung.

Nun hat *Ellenberger*[2]) schon vor vielen Jahren darauf hingewiesen, daß die in pflanzlichen Nahrungsmitteln selbst enthaltenen Enzyme (insbesondere saccharifizierende und proteolytische Fermente) bei der Verdauung der Nahrung mit wirksam sein und so den vom tierischen Organismus beigestellten Verdauungssäften zu Hilfe kommen können. Man hat nun daran gedacht, daß dies insbesondere auch für in der Nahrung selbst enthaltene Cytasen gelten könnte[3]), jedoch anscheinend mit Unrecht; schon aus dem Umstande, daß bei der Autolyse von Körnerfrüchten keine Verminderung des Zellulosegehaltes eintritt, dürfte, wie *Scheunert*[4]) meint, hervorgehen, daß derartigen pflanzlichen Cytasen für die Verdauung der Zellulose keinerlei Bedeutung zukommt.

Bedeutung symbiotischer Mikroorganismen.

Es bleibt also nichts übrig, als sich mit der Vorstellung abzufinden, daß die Zelluloseverdauung eine Wirkung der im Digestionstrakte enthaltenen Mikroorganismen sei. Ich habe Sie schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 40) auf die biologische Bedeutung der in ungeheueren Massen den Darm bevölkernden kleinsten Lebewesen aufmerksam gemacht. »Es ist von größtem Interesse und, wie mir scheint, kaum genügend hervorgehoben worden«, sagt *W. Biedermann*[5]), »daß wir es hier mit einem typischen Fall von Symbiose zu tun haben, indem fremde, von außen aufgenommene Mikroorganismen durch ihren Lebensprozeß die Auswertung der aufgenommenen Nahrungsstoffe

1) H. v. Hösslin und E. J. Lesser (physiol. Inst. u. med. Klin. Halle), Zeitschr. f. Biol. **64**, 47 (1910).

2) W. Ellenberger, Skandin. Arch. f. Physiol. **18**, 306 (1906) und frühere Arbeiten.

3) P. Bergmann (Labor. J. Bang, Lund), Skand. Arch. f. Physiol. **18**, 119 (1906).

4) A. Scheunert und W. Grimmer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 27 (1906).

5) W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. **2**[I], 1330 (1911).

nicht nur erleichtern und befördern, sondern überhaupt erst ermöglichen.«

Sumpfgasgärung.

Was wissen wir nun über den Mechanismus dieses Auswertungsvorganges?

Da ist vor allem die (insbesondere durch die Untersuchungen von *Popoff*, *Zuntz*, *Hoppe-Seyler*, *Tappeiner* und *Omeliansky* klargelegte) Tatsache der Sumpfgasgärung, welcher die Zellulose im Darmkanale unterliegt und bei der sie zu Sumpfgas und Kohlensäure sowie zu flüchtigen Fettsäuren (Essigsäure, Isobuttersäure, Valeriansäure) zerfällt. Man hat früher die Sumpfgasgärung der Zellulose meist zu einer Wasserstoffgärung derselben in Parallele gestellt. Aus neueren Untersuchungen aus dem Laboratorium von *N. Zuntz*[1]) (— dabei wurden die Gärgase direkt durch Punktion dem Verdauungsapparate einer Ziege entnommen, deren Pansen in eine Wunde der Bauchwand eingenäht worden war —) geht jedoch hervor, daß der Wasserstoffgehalt der Gärgase niemals 10% des gleichzeitig gefundenen Methans übersteigt. Unter normalen Verhältnissen scheint die Sumpfgasgärung entschieden die Oberhand zu haben, zum mindesten, so lange die Reaktion des Gärungsgemisches eine saure ist. Eine einfache chemische Formulierung dieses Gärungsvorganges ist vorderhand nicht möglich.

Was den Ort betrifft, wo sich die Aufschließung zellulosereicher Nahrung in erster Linie vollzieht, kommt bei den Wiederkäuern hier der Vormagen (Pansen) in Betracht; bei anderen pflanzenfressenden Säugetieren mit einhöhligem Magen, wie z. B. beim Pferde und dem Kaninchen fällt offenbar eine analoge Rolle bei der Verarbeitung der Zellulose dem mächtig entwickelten Blinddarme zu[2]). Beim Menschen scheint das Colon der Sitz der Zelluloseverdauung zu sein[3]).

Nährwert der Zellulose.

Nun kommen wir aber zu der Hauptfrage: kommt der Zellulose bzw. ihren Gärungsprodukten auch wirklich ein Nährwert

1) J. Markoff (Labor. N. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. **34**, 211 (1911).

2) N. Zuntz, Verh. d. Berl. physiol. Ges. 10. März 1905; Zentralbl. f. Physiol. **19**, 581 (1905). W. Ustjanzew (Labor. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **4**, 154 (1907).

3) F. Schilling, Arch. f. Verdauungskr. **16**, 720 (1910).

zu[1])? Manche Stoffwechselphysiologen haben diese Frage ganz entschieden verneint, so *Weiske*, der an einem Hammel, *E. Wolff* der an Pferden experimentierte; andere wieder, wie *Knieriem*, *Kellner*[2]) und neuerdings *Ellenberger* und *Scheunert* stehen auf dem Standpunkte, daß die Zellulose, namentlich wenn nicht andere, leichter verwertbare Nahrungsmittel reichlich vorhanden sind, für die Ernährung herangezogen werden kann, und daß ihr unter Umständen sogar derselbe Nährwert, wie der Stärke, zugeschrieben werden muß[3]).

Wie sollen wir dies nun verstehen? Abgesehen von der Tatsache, daß die Zellulosegärung, wenn wir sie extra corpus nachahmen, (— etwa, indem wir eine Suspension von Zellulose in Fleischextrakt mit Darminhalt impfen —) nur sehr langsam fortschreitet, während im Tierkörper gewaltige Zellulosemengen relativ schnell verschwinden, entstehen bei der Gärung Produkte, (wie Methan, Essigsäure, Buttersäure), die für den Körper entweder gar nicht oder doch wohl nur schwer angreifbar sind[4]). Hier klafft also in unserem Wissen eine gähnende Lücke. Falls die Zellulose wirklich einen großen Nährwert besitzt, (— so ausgemacht, daß nicht weitere Untersuchungen darüber sehr wünschenswert wären, scheint mir dies allerdings nicht zu sein —), muß hinter ihrer Verwertung noch irgend ein Geheimnis stecken.

Sehr beachtenswert scheinen mir in dieser Richtung einige neuere Beobachtungen von *Pringsheim*[5]): Wird die volle Gärtätigkeit zelluloseverzehrender Mikroorganismen, welche unter normalen Verhältnissen nur Methan, Wasserstoff, Kohlensäure, Milchsäure und niedere Fettsäuren liefern, durch Antiseptica oder (bei thermophilen Mikroorganismen) durch Erniedrigung der Temperatur gehemmt, so gelingt es in den Kulturen nach einigen Tagen leicht, Glukose und Zellobiose (also einen Doppelzucker)

1) Vgl. W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. S. 1336 (1911).
2) O. Kellner, Die Ernährung d. landwirtschaftl. Nutztiere. Berlin, Parey 1906.
3) W. Ellenberger und A. Scheunert, Lehrb. d. vergl. Physiol. d. Haussäugetiere S. 354, Berlin, Parey 1910.
4) Vgl. S. Fränkel, Dynamische Biochemie, S. 37ff. (1911).
5) H. Pringsheim (chem. Institut Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 266 (1912).

nachzuweisen. Man muß übrigens beachten, daß auch die Milchsäure vom Organismus leicht verbrannt wird und von demselben verwertet werden kann.

Bedeutung von Infusorien für die Zelluloseverdauung.

Vielleicht auch bietet uns eine von *Eberlein* herrührende sinnreiche Hypothese den Schlüssel zu des Rätsels Lösung. Im Verdauungstrakte der Pflanzenfresser, namentlich im Vormagen der Wiederkäuer finden sich neben Bakterien regelmäßig ganz ungeheuere Mengen von Infusorienarten, die mit dem Heu- und Grünfutter hineingelangen, sich kolossal vermehren und die möglicherweise für den normalen Vorgang der Zelluloseverdauung unentbehrlich sind. Es wäre immerhin denkbar, daß derartige Mikroorganismen dem Pflanzenfresser einen Teil seiner Verdauungsarbeit abnehmen, indem sie auf eigene Rechnung mittelst Cytasen die Zellulose verzuckern und zum Aufbaue ihres Körpersubstrates verwenden, später aber, wenn sie absterben und verdaut werden, das assimilierte Material auf indirektem Wege dem Wirtstiere zugute kommen lassen. Die Prüfung dieser Hypothese wird durch den Umstand erschwert, daß es bisher anscheinend nicht gelungen ist, die Parasiten des Wiederkäuermagens künstlich zu züchten, wäre aber an sich nicht allzuschwer durchführbar[1]).

Blutzucker.

Wir wollen nunmehr in der Verfolgung der Kohlehydrate auf ihrem Wege durch den Organismus einen Schritt weiter gehen und uns die Frage vorlegen, in welcher Form der vom Darme aus resorbierte Zucker im Blute zirkuliert.

Technik der Blutzuckerbestimmung.

Die Fortschritte im Bereiche des Blutzuckerproblemes sind von der Möglichkeit abhängig, die kleine Kohlehydratmenge, welche unter der großen Masse der eiweißartigen Blutkolloide sozusagen vergraben liegt, unversehrt zutage zu fördern. Die Technik der Blutzuckeranalyse[2]) hängt also mit derjenigen der Enteiweißung eng zusammen. Als wichtiger Fortschritt

---

1) R. Eberlein, Zeitschr. f. wissensch. Zool. **49**, 233 (1895). A. Scheunert, Berl. tierärztl. Wochenschr. **1909**, Nr. 45. E. Liebetanz, Arch. f. Protistenk. **19**, 19 (1910). W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. **2**[I], S. 1337—1344 (1911).

2) Vgl. O. Schumann und C. Hegler, Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten **12**, 429 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1911**, Nr. 1773.

in dieser Richtung ist die auf dem physikalisch-chemischem Prinzipe der gegenseitigen Fällung entgegengesetzt geladener Kolloide beruhende, von *Michaelis* und *Rona* angegebene Methode der Enteiweißung durch Schütteln mit einer kolloidalen Eisenlösung[1]) zu begrüßen; (der »Liquor ferri oxydati dialysati« ist dazu recht geeignet). Dasselbe Prinzip gelangt bei der Blutzuckerbestimmung nach *Möckel* und *Frank*[2]) zur Anwendung. *Ivar Bang* und seine Mitarbeiter[3]) enteiweißen mit Hilfe von Alkohol und beseitigen die letzten Proteinreste durch Schütteln mit Blutkohle bei Gegenwart von Salzsäure. Daneben behalten aber die altbewährten Methoden der Enteiweißung mit Hilfe der Sublimat- und Mercurinitratfällung oder der Phosphorwolframsäure[4]) sicherlich ihre Geltung; ich gestehe, daß ich, für meine Person, sie nicht entbehren möchte. Ist die Enteiweißung wirklich gelungen, so bereitet es weiter keine Schwierigkeiten, in dem stark eingeengten Filtrate die Zuckerbestimmung mit Hilfe einer der Reduktionsmethoden, oder auch mit Hilfe der Polarisation oder Vergärung in bekannter Weise durchzuführen. Der Vergleich dieser Methoden untereinander ergab für das alte *Fehling*sche Verfahren, sowie für die Reduktionsmethoden nach *Bertrand* und *Kumagawa-Suto* annähernd gleichwertige Ergebnisse, während nach dem Hydroxylaminverfahren *Bang*s erheblich größere Zahlen resultierten[5]). Eine Modifikation der *Knapp*schen Methode ist von *Tachau* angegeben worden; dabei wird mit einem Überschusse von Quecksilbercyanid gearbeitet, das reduzierte Quecksilber abgetrennt, das in Lösung gebliebene gefällt und zur Wägung gebracht[6]).

---

1) Vgl. P. Rona und L. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 60 (1909).

2) K. Möckel und E. Frank (Wiesbaden), Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 323 (1910); **69**, 85 (1910).

3) J. Bang, H. Lyttkens und J. Sandgren (Lund), Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 497 (1910).

4) Vgl. B. Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 393 (1910). J. J. R. Macleod, Journ. of biol. Chem. **5**, 443 (1909). H. Bierry und Portier, C. R. Soc. de Biol. **66**, 577 (1909).

5) Vgl. J. Bang, Biochem. Zeitschr. **7**, 327 (1908). D. Takahaschi, Biochem. Zeitschr. **37**, 30 (1911).

6) H. Tachau (Klinik Schwenkenbecher und Labor. Embden, Frankfurt a. M.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **102**, 597 (1911).

Man hat auch verschiedene, den Kohlehydraten eigentümliche Farbenreaktionen für eine kolorimetrische Bestimmung des Blutzuckers zu verwerten gesucht. So hat *Wacker*[1]) eine Methode ausgearbeitet, welche auf einer empfindlichen roten Farbenreaktion beruht, die p-Phenylhydrazinsulfonsäure bei Gegenwart von Alkali mit Kohlehydraten (ebenso wie auch mit vielen Alkoholen und Aldehyden) gibt. Durch Vergleich der Rotfärbung mit einer Farbenskala, die mit Hilfe einer Standardzuckerlösung hergestellt ist, soll die Methode die quantitative Unterscheidung der winzigen Menge von $^5/_{100}$ mg Traubenzucker ermöglichen und dementsprechend nur sehr geringe Blutmengen (etwa 10 bis 15 Tropfen) erfordern. Angesichts der Fehlerquellen[2]), welche dieser Methode anhaften, steht ihre Anwendbarkeit jedoch nicht außer Zweifel.

Existenz freien Blutzuckers.

Es ist vielfach die Frage erörtert worden, ob der Blutzucker frei oder in kolloidaler Bindung im Blute enthalten sei, wie manche Autoren aus verschiedenen physiologischen und analytischen Beobachtungen, vor allem aber aus der Tatsache erschlossen hatten, daß der leicht diffusible Blutzucker unter normalen Verhältnissen nicht das Nierenfilter passiert. Bereits *Fr. Schenk* hat gelegentlich seiner grundlegenden Untersuchungen über den Blutzucker aus der Tatsache, daß der letztere diffusibel ist, den Schluß gezogen, daß der Zucker nicht etwa an eiweißartige Körper gebunden, sondern frei gelöst im Blute vorkommt. Weitere Beobachtungen ähnlicher Art rühren von *Arthus* sowie von *Asher*[3]) her, der zeigen konnte, daß die Zuckerdiffusion auch dann erfolgt, wenn sich als Außenflüssigkeit, an der Stelle von Wasser, Blut gleicher Zusammensetzung findet, das nur durch Vergärung vorher vom Zucker befreit worden war. Es haben endlich

---

1) L. Wacker (Würzburg), Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 197 (1910). L. Wacker und F. Poly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 567 (1910); **102**, 597 (1911).

2) Forschbach und Severin (Klinik Minkowski, Breslau), Zentralbl. f. Stoffwechselkr. **6**, 54 (1911).

3) L. Asher und R. Rosenfeld (Bern), Biochem. Zeitschr. **8**, 351—358 (1907); vgl. dort die Literatur; vgl. auch die Einwände v. E. Pflüger, Pflügers Arch. **117**, 217 (1907).

Michaelis und *Rona*[1]) in systematischer Weise festgestellt, wie der Zuckergehalt einer isotonischen Salzlösung beschaffen sein müsse, damit bei der Dialyse gegen Blut weder Zucker in das Blut hinein, noch aus diesem herausdiffundiert und durch diese »Methode der osmotischen Kompensation« den, wie ich glaube, endgültigen Beweis für die Existenz freien oder doch zum Mindesten spontan freiwerdenden Blutzuckers erbracht.

Sucre immédiat und Sucre virtuel.

Eine andere Frage ist dagegen die, ob man annehmen darf, daß der ganze Blutzucker sich im Blute in freier Form findet. Von diesem Gesichtspunkte aus scheint es mir nicht angängig zu sein, die durch eine lange Reihe sorgfältiger Unsersuchungen gewonnenen Resultate von *Lépine* und *Boulud*[2]) einfach zu ignorieren. Die genannten Autoren unterscheiden im Blute den »Sucre immédiat« von dem »Sucre virtuel«. Der erstere wird in der Art bestimmt, daß man das Blut direkt in saurem Quecksilbernitrat auffängt, filtriert, den Blutkuchen abpreßt und in dem vom Quecksilber befreiten und eingeengten Filtrate den Zucker bestimmt. Den virtuellen Zucker, der im Blute angeblich in glukosidischer Form gebunden sein soll, ermittelt man aus der Zunahme des Reduktionswertes, den man erhält, wenn man das Blut vor der Zuckerbestimmung eine Stunde lang bei Brutofentemperatur der Einwirkung von Invertin oder Emulsin aussetzt. Übrigens scheint sich der Übergang von virtuellem in direkt bestimmbaren Zucker auch bereits spontan beim Stehen im Laufe einer Viertelstunde zu vollziehen, derart, daß man vorgeschlagen hat, vor Ausführung einer Blutzuckerbestimmung unter allen Umständen 15 Minuten nach der Blutentnahme verstreichen zu lassen[3]). Daß der »Sucre virtuel« unter diesen Umständen bei den vorerwähnten Diffusionsversuchen als freier Zucker in Erscheinung treten mußte, ist einleuchtend.

---

1) L. Michaelis und P. Rona, Biochem. Zeitschr. **14**, 476 (1908) und frühere Arbeiten.

2) R. Lépine und Boulud, Journ. de Physiol. **11**, 12, 557 (1909); **13**, 178 (1911), sowie zahlreiche Mitteilungen in den Compt. rend und C. R. Soc. de Biol.

3) E. Frank (Wiesbaden), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 129 (1910).

Enthält das Blut außer Glukose auch noch Kohlehydrate?

Es fragt sich nun, welche Deutung wir dem Sucre virtuel geben sollen. Es ist dies offenbar ein recht komplexer Begriff. Wenn z. B. die französischen Autoren auch dort von »Sucre virtuel« sprechen, wo sie den Blutkuchen 24 Stunden mit Fluorwasserstoffsäure erhitzt hatten, so kommen dabei sicherlich jene Glukosaminkomplexe in Betracht, welche am Aufbaue der Bluteiweißkörper (ebenso wie an demjenigen anderer echter Eiweißkörper) beteiligt und durch Hydrolyse aus denselben abspaltbar sind; mit dem Blutzucker als solchem haben sie aber nichts zu tun[1]).

Gegenüber der Behauptung, daß etwa ein Viertel oder noch mehr des normalen reduzierenden Blutzuckers nicht vergärbarer Restzucker sei[2]), konnte ein solcher neuerdings bei Bestimmung der Reduktionskraft des vergorenen Blutes nach dem *Bertrand*schen Verfahren weder im Blute, noch im Serum nachgewiesen werden[3]).

Es ist leicht verständlich, daß das Blut zuweilen nicht unerhebliche Mengen von Maltose und Glykogen enthalten kann, (welche Kohlehydrate bei ihrer fermentativen Spaltung das Reduktionsvermögen des Blutes zu steigern geeignet sind)[4]). Es scheint mir aber zweifelhaft, ob dieselben eine ausreichende Erklärung für die Beobachtungen über den »Sucre virtuel« zu liefern geeignet sind. Meines Erachtens muß man dabei eher an Phänomene physikalisch-chemischer Natur denken, von denen wir ja wissen, daß sie die Lösungsverhältnisse des Zuckers mächtig zu beeinflussen vermögen. Ich habe schon früher einmal Gelegenheit gehabt (Bd. I, S. 170), Sie z. B. auf jene Umhüllungserscheinungen aufmerksam zu machen, welche zur Annahme chemischer Verbindungen zwischen Lezithin und Glukose (»Jekorine«) ver-

1) **Literatur über die Kohlehydratkomplexe der Proteine:** L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. **1**, 91—98 (1902); Monatshefte f. Chem. **26**, 531 (1905).

2) J. G. Otto, Pflügers Arch. **35**, 474 (1885). N. Anderson (Lund), Biochem. Zeitschr. **12**, 1 (1908).

3) E. Frank und A. Brettschneider, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 157 (1911).

4) Vgl. die **Literatur:** A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 318—319 (1909). E. Frank und Brettschneider, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 226 (1911). F. Spallitta (Palermo), Arch. ital. de Biol. **53**, 356 (1910).

führt hatten[1]). Ich könnte mir ganz gut vorstellen, daß ein Teil des Blutzuckers in einer solchen kolloidalen Umhüllung beim Ausfallen der anderen Blutkolloide mitgerissen wird und so der Bestimmung entgeht, während er als »Sucre virtuel« zum Vorscheine kommt, sobald der Zucker durch irgend einen Eingriff gewissermaßen aus der Umhüllung der Lezithide herausgelöst wird. Ob die Wirksamkeit glykosidspaltender Fermente wie sie von *Lépine* und *Boulud* beobachtet worden ist, dadurch allerdings genügend erklärt erscheint, lasse ich dahingestellt. Es müßten übrigens ja nicht gerade Lezithide sein, welche umhüllend auf den Zucker wirken.

Zuckergehalt der roten Blutkörperchen.

Im Laufe der letzten Jahre ist die Frage, ob der Traubenzucker des Blutes nicht nur im Serum, sondern auch in den roten Blutkörperchen enthalten sei, lebhaft erörtert worden. Die Behauptung, derzufolge die letzteren keine Glukose, vielmehr nur ein nichtvergärbares Kohlehydrat, bzw. Polysaccharide enthalten sollten[2]), erscheint durch zahlreiche Untersuchungen widerlegt. Es ist hinlänglich sichergestellt[3]), daß die roten Blutzellen des frischen Blutes (zum Unterschiede von gewaschenen Blutzellen, welche sich abweichend verhalten können)[4]), für Traubenzucker durchlässig sind und denselben tatsächlich aufnehmen; (daneben enthalten die Blutkörperchen, ebenso wie das Plasma, wechselnde Mengen eines komplexen Kohlehydrates, daß durch Hydrolyse in vergärbaren Zucker übergeht). Der Zucker verteilt sich nicht immer ganz gleichmäßig auf Blut und

1) Vgl. die von P. Mayer [(Labor. Salkowski), Biochem. Zeitschr. **4**, 545 (1908)] in Bezug auf die chemische Individualität des Jekorins geäußerten Zweifel.

2) H. Lyttkens und J. Sandgren (Med. chem. Inst. Lund), Biochem. Zeitschr. **26**, 382 (1910); **31**, 153 (1911); **36**, 261 (1911); S. E. Edie und D. Spence (Liverpool), Biochem. Journ. **2**, 103 (1907).

3) L. Michaelis und P. Rona, Biochem. Zeitschr. **16**, 60 (1909); **18**, 375, 514 (1909); **37**, 47 (1911). P. Rona und A. Döblin, ibid. **31**, 215 (1911). R. Lépine und Boulud, ibid. **32**, 287 (1911) und frühere Arbeiten. A. Hollinger (Frankfurt a. M.), ibid. **17**, 1 (1909). D. Takahaschi (Labor. Rona), ibid. **37**, 30 (1911). E. Frank und A. Brettschneider (Wiesbaden), Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 226 (1911).

4) Vgl. die Untersuchungen von Hamburger, Gryns, Koeppe, Hedin u. a.; **Literatur über die Permeabilität roter Blutkörperchen:** E. Overton, Nagels Handb. der Physiol. **2**, 828—839 (1907).

korpuskuläre Elemente; zuweilen, insbesondere bei Hyperglykämien, sind erhebliche Unterschiede in dem Zuckergehalte innerhalb und außerhalb der Blutkörperchen gefunden worden, was im Sinne einer selbstständigen Tätigkeit der letzteren bei den Vorgängen des Zuckerstoffwechsels gedeutet worden ist[1]). Im Grunde genommen scheint mir der Zuckergehalt der roten Blutzellen eine selbstverständliche Sache zu sein und ich vermag mein Bedauern über den Aufwand an wertvoller Zeit, den so viele namhafte Forscher diesem Probleme gewidmet haben, nicht zu unterdrücken. Wir haben gar keinen Grund, daran zu zweifeln, daß der Zucker, die bare Münze zur Bestreitung der Kosten der vitalen Verbrennungsvorgänge, in jede lebende Zelle einzudringen vermag. Warum sollten gerade die roten Blutzellen sich anders verhalten?

Zuckergehalt des Humor aqueus.

Schließlich möchte ich noch eine neue, von *R. H. Kahn*[2]) herrührende Methode erwähnen, welche eine rasche und einfache Orientierung über das Verhalten des Blutzuckers bei Versuchstieren ermöglicht. Man punktiert die vordere Augenkammer mit einer scharfen Hohlnadel und fängt das Kammerwasser in einer Eprouvette auf; am besten geht man so vor, daß man vor dem Experimente das eine, nach demselben das andere Auge des Versuchstieres punktiert und den Unterschied im Verhalten der beiden Kammerwässer feststellt. Wird eine Verletzung der Iris vermieden, so wird der Eingriff, da sich die vordere Augenkammer sehr rasch wieder füllt, das Sehvermögen der Tiere nur für kurze Zeit stören. Eine Hyperglykämie, wie sie z. B. durch den Zuckerstich, durch Adrenalin oder Phloridzin erzeugt wird, macht sich durch ein gesteigertes Reduktionsvermögen des Kammerwassers in deutlichster Weise kenntlich.

Kohlehydratspaltende Fermente.

Eine weitere große Gruppe von Erscheinungen, die nunmehr unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen soll, ist diejenige der kohlehydratspaltenden Fermente, wobei wir es mit den Diastasen, Maltasen, Invertasen und Laktasen usw. zu tun haben. Ich werde mich hier damit begnügen müssen, nur einige physikalisch und pathologisch bedeutsame Punkte hervorzuheben, Sie aber im übrigen, insbesondere aber hinsichtlich aller

1) R. Höber (Kiel), Biochem. Zeitschr. **45**, 207 (1912).
2) R. H. Kahn (Prag), Zentralbl. f. Physiol. **25**, Nr. 3 (1911).

jener Fragen, welche mit der Fermentkinetik zusammenhängen, auf die einschlägigen monographischen Darstellungen zu verweisen[1]).

Quantitative Bestimmung des diastatischen Fermentes.

Jeder Fortschritt unserer Erkenntnis der physiologischen Rolle und Bedeutung der »Karbohydrasen«, vor allem aber der Diastasen setzt die Möglichkeit voraus, die Menge derselben in tierischen Flüssigkeiten und Geweben möglichst genau auszuwerten. In einem flüssigen Medium ist dieses Problem (— abgesehen von der allen Fermentuntersuchungen anhaftenden Schwierigkeit, daß man ja die Enzyme nicht direkt bestimmen, sondern nur nach ihrer Wirkungsstärke schätzen kann —) kein allzu verwickeltes. Wenn wir eine diastasehaltige Flüssigkeit mit einem Überschusse von löslicher Stärke oder von Glykogenlösung versetzen und nach einiger Zeit die Menge neugebildeten reduzierenden Zuckers ermitteln, so werden wir dadurch ein brauchbares Maß für die Fermentwirkung erhalten. Aus der Umständlichkeit eines solchen Vorganges hat sich jedoch das Bedürfnis nach Methoden ergeben, welche eine schnellere Orientierung ermöglichen. So erwies sich z. B. die Dellenbildung auf einer Stärkekleisterplatte als einfaches Hilfsmittel zum Studium diastatische rFermente[2]). Im *Pawlow*schen Institute wurde, (analog der bekannten *Mett*schen Methode zur Schätzung des Pepsins), die Verkürzung von Stärkezylindern, die in Glasröhrchen eingeschlossen waren, verwendet u. dgl.[3]). Am brauchbarsten hat sich jedoch ein von *Wohlgemuth* ausgearbeitetes kolorimetrisches Verfahren erwiesen, bei dem die Menge Fermentlösung ermittelt wird, welche erforderlich ist, um eine bestimmte Stärkelösung (bei gegebener Versuchsdauer und Temperatur) soweit zu verändern, daß auf Jodzusatz keine Blaufärbung mehr eintritt. Die in entsprechend angeordneten Serienversuchen bei Jodzugabe

1) **Literatur über kohlehydratspaltende Fermente:** F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 537—546 (1909). C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl. II, 66—108 (1910). H. M. Vernon, Ergebn. d. Physiol. **9**, 183—193 (1910). W. Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. **2**[1], 1397—1402 (1911).

2) E. Müller, Zentralbl. f. innere Med. **1908**, 386.

3) Walter, vgl. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898.

entstehenden Farbennuancen (blau, violett, rot, gelb), welche den fortschreitenden Abbau der Stärke veranschaulichen, sind so charakteristisch, daß sie eine bequeme Schätzung ermöglichen. Auf dem gleichen Prinzipe beruht eine von *W. Schlesinger* angegebene Methode[1]).

Weit schwieriger wird die Sachlage, wenn die Aufgabe an uns herantritt, die Diastasenmenge nicht in einer Flüssigkeit, vielmehr in einem Gewebe zu bestimmen. Man kann dabei etwa so vorgehen, wie dies z. B. seinerzeit *F. Kisch* (gelegentlich einer auf meine Veranlassung über den postmortalen Glykogenschwund in den Muskeln ausgeführten Untersuchung) getan hat, indem man zu dem Gewebsbrei von vornherein einen großen Überschuß einer Glykogenlösung hinzufügt und sodann die nach einer bestimmten Zeit neugebildete Zuckermenge auswertet[2]). Derartigen Untersuchungen haftet aber insoferne eine unerwünschte Unsicherheit an, als man ja keine Garantie dafür besitzt, daß das in den einzelnen Partikeln des Organbreies eingeschlossene Ferment mit dem anzugreifenden Kohlehydrate wirklich in Berührung kommt. Ich halte daher ein von *Wiechowski* ausgearbeitetes Verfahren der quantitativen Fermentuntersuchung für einen sehr wichtigen und bei weitem nicht genug beachteten methodischen Fortschritt, der die exakte Behandlung einer großen Anzahl bedeutsamer Probleme der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels überhaupt erst ermöglicht.

Wiechowskis Organpulver-Methode.

*Wiechowski*s Methode[3]) beruht darauf, daß das dem frisch getöteten Tiere entnommene, (eventuell von den Gefäßen aus mit physiologischer Kochsalzlösung blutfrei gespülte) Organ zerkleinert und durch ein feines Sieb passiert wird. Der Organbrei wird sodann in dünner Schichte auf große Glasplatten gestrichen und durch den mächtigen Luftstrom eines eigens in sehr zweckmäßiger Form konstruierten Ventilators getrocknet. Das Organpulver wird nunmehr mit Hilfe eines geeigneten Extraktions-

1) J. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **9**, 1 (1908). W. Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 593.

2) F. Kisch, Hofmeisters Beitr. **8**, 210 (1906), (unter Leitung von O. v. Fürth).

3) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **9**, 232 (1907); Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden **3**[1], 282 (1909).

apparates mit Toluol in der Kälte erschöpft und so von Fetten und Lipoiden befreit. Das Organ stellt dann eine feine, pulverige Masse dar, welche Eiweißkörper und Fermente in löslicher und haltbarer Form einschließt und für quantitative Fermentstudien ein vorzüglich geeignetes Ausgangsmaterial abgibt. Wird nun eine abgewogene Menge Organpulvers mit physiologischer Kochsalzlösung in einer Mühle gemahlen, so erhält man eine äußerst feine Emulsion, die nur sehr langsam einen Bodensatz gibt, mit Meßgefäßen dosiert werden kann und die Anstellung von Vergleichsversuchen mit anderen ebenso bereiteten Organpulvern sehr wohl gestattet.

Bei Anwendung dieser Methode auf die Diastasebestimmung in Organen fand es nun *Starkenstein*[1]) (im Laboratorium von *J. Pohl*) notwendig, durch fortwährendes Schütteln für einen entsprechenden Kontakt zwischen Ferment und Substrat zu sorgen, da das schon bei Zimmertemperatur schnell koagulierende Organeiweiß sonst sowohl Stärke als Ferment durch Adsorption mitreißt und so eine Abnahme dieses letzteren vortäuscht. Die Bestimmung kann dann nach *Wohlgemuth* vorgenommen werden.

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, daß zahlreichen älteren Angaben über die Beeinflussung des Diastasegehaltes von Organen durch physiologische und pathologische Momente nur ein recht problematischer Wert zukommt.

Leberdiastase.

Was zunächst die Leber betrifft, sind die immer wieder aufgewärmten Zweifel, ob denn auch das vitale diastatische Vermögen derselben wirklich ein enzymatischer Vorgang sei, jetzt doch wohl endgültig beseitigt[2]). Es ist behauptet worden, daß der Diastasegehalt der Leber einer nervösen Regulation unterliegt und man hat den Hungerdiabetes der Hunde, sowie die Glukosurien nach Gehirntraumen, nach der Piqûre *Claude Bernards*, nach der Beibringung von Adrenalin, Phloridzin, Phloretin, Morphin, Strychnin u. dgl. mit einer angeblichen Vermehrung der Leberdiastase in Zusammenhang bringen wollen. Auch Vagusdurchschneidung sollte eine starke Vermehrung

1) E. Starkenstein (Labor. J. Pohl), Biochem. Zeitschr. **24**, 191 (1910).

2) Vgl. die **Literatur** bei F. Pick, Hofmeisters Beitr. **3**, 163 (1902).

der Leberdiastase zur Folge haben[1]). In Bezug auf alle derartigen Behauptungen ist es nun höchst beachtenswert, daß *Starkenstein*[2]) bei Anwendung einer, wie gesagt, bedeutend verbesserten Versuchstechnik weder durch die Piqûre noch durch Adrenalininjektionen eine deutliche Vermehrung der diastatischen Kraft der Leber zu erzielen vermochte. Auch *Wohlgemuth* sowie *Möckel* und *Rost* haben bei der Adrenalinglukosurie und nach der Piqûre eine Diastasevermehrung im Blute und in Organen vermißt[3]). Es scheint also höchst unwahrscheinlich, daß die Glykogenausschwemmung aus der Leber, wie sie durch verschiedene physiologische und toxische Agentien ausgelöst wird, wirklich als Ausdruck einer Aktivierung der Leberdiastase zu betrachten ist.

Muskeldiastase.

Angesichts der großen physiologischen Bedeutung der Muskeldiastase habe ich seinerzeit *F. Kisch*[4]) veranlaßt, der Frage nachzugehen, ob sich der Muskel dem wechselnden Bedarfe des Organismus an mobilem Zucker vielleicht durch eine Veränderung seiner diastatischen Kraft anzupassen vermag, in der Art etwa, daß diastatisches Ferment aus einem inaktiven Profermente neugebildet wird, sobald sich beim Hunger oder der Arbeit ein vermehrter Zuckerbedarf geltend macht. Es ergab sich jedoch kein wesentlicher Unterschied im diastatischen Vermögen, wenn Muskeln desselben Tieres nach Ruhe oder exzessiver funktioneller Beanspruchung, nach reichlicher Ernährung oder im Hungerzustande untersucht wurden. Man muß also annehmen, daß der Organismus über andere Hilfsmittel, als die Produktion von Diastase, verfügt, um seine Kohlehydratbestände im richtigen Augenblicke zu mobilisieren.

Was es zu bedeuten hat, daß das diastatische Vermögen der Herzmuskulatur um ein Vielfaches größer ist, als dasjenige

---

1) J. Bang, M. Ljungdahl und V. Bohm, Hofmeisters Beitr. **9**, 408 (1907); **10**, 1, 312 (1907). P. Zegla, Biochem. Zeitschr. **16**, 111 (1909).

2) l. c.

3) J. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **22**, 381, 460 (1909). K. Möckel und F. Rost, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 433 (1910).

4) F. Kisch, Hofmeisters Beitr. **8**, 210 (1906). (Unter Leitung v. O. v. Fürth); vgl. dort die Literatur über postmortalen Glykogenschwund in den Muskeln: vgl. auch: Z. Gatin-Gruzewska, Journ. de Physiol. (1907).

der Skelettmuskulatur desselben Tieres[1]), vermag heute niemand zu sagen; die erhebliche (von *Kisch* beobachtete) Zunahme des diastatischen Vermögens eines bei Anwesenheit von Blut mit Sauerstoff durchströmten Organbreies könnte möglicherweise mit einer Verzögerung der postmortalen Milchsäurebildung in Zusammenhang stehen.

Diastasen bei Embryonen.

Nicht uninteressant ist die von *Alice Stauber* im *Exner*schen Institute gemachte Beobachtung, derzufolge die Diastase im Pankreas und in der Parotis in einem frühen Stadium embryonaler Entwicklung, (also lange bevor von einer verdauenden Tätigkeit des Digestionsapparates die Rede sein kann), auftritt; auch scheint die Thymus beim Embryo hinsichtlich ihres diastatischen Vermögens dem Pankreas und der Parotis, (also jenen Organen, die ihrer Natur nach für die Sekretion diastatischer Fermente bestimmt sind), kaum nachzustehen[2]). Wie *Lafeyette Mendel*[3]) durch sorgfältige quantitative Untersuchungen gezeigt hat, übertrifft das diastatische Vermögen des Muskels in einem frühen Stadium embryonalen Lebens dasjenige der Leber.

Ursprung der Diastase.

L. Haberlandt hat im *Zoth*schen Institute festgestellt, daß den Leukozyten (— und zwar vor allem den polymorphkernigen —) das Vermögen zukommt, diastatisches Ferment zu erzeugen, das teils im Zellinneren verbleibt, teils aber in die umgebende Flüssigkeit übertritt. Bei massenhafter (durch einen lokalen Reiz verursachter) Ansammlung von Leukozyten im subkutanen Bindegewebe erschien das diastatische Vermögen desselben erhöht und *Haberlandt* hält die Annahme für berechtigt, daß das diastatische Ferment des Blutserums wenigstens teilweise leukozytären Ursprunges sei[4]).

Es leitet uns dies zu der wichtigen Frage betreffend den Zusammenhang von Organ- und Blutdiastasen und den Ursprung der letzteren hinüber.

---

1) Boruttau, Kisch l. c.

2) A. Stauber (Labor. S. Exner, Wien), Pflügers Arch. **114**, 619 (1906).

3) L. B. Mendel mit P. H. Mitchell und Saiki (Yale Univ.), Amer. Journ. of Physiol. **20**, 81 (1907); **21**, 64 (1908).

4) L. Haberlandt (Labor. Zoth, Graz), Pflügers Arch. **132**, 175 (1910).

Beobachtungen, wie die folgende, welche besagt, daß der Diastasegehalt der Milch in der ersten Zeit der Laktation denjenigen des Blutes um das 100 bis 200fache übertreffen kann[1]), lehren ohne weiteres, daß das Ferment, seiner Hauptmenge nach, in solchen Fällen nicht dem Blute, vielmehr den Organen als solchen entstammt. Auch unterrichtet die vergleichend-physiologische Beobachtung darüber, daß Diastasen zu den allgemein verbreiteten Organfermenten zählen, die wir allenthalben, von den niedersten Lebensformen angefangen bis zu den höchsten antreffen[2]).

Beziehung des Pankreas zur Produktion der Blutdiastase.

Schon aus diesem Grunde sind mir jene Vorstellungen von vornherein wenig sympathisch, welche ein oder mehrere bestimmte Organe, wie das Pankreas und die Speicheldrüsen, für den Diastasegehalt des Blutes und anderer Organe ausschließlich verantwortlich machen wollen. Dagegen ist es an sich nicht unplausibel, daß Diastase durch Resorption aus dem Pankreas in den Kreislauf und in den Harn gelangen kann. Die Angaben über den Diastasegehalt der Pankreasvenen lauten allerdings widersprechend. Dagegen scheint Pankreasexstirpation den Gehalt des Blutes an Diastase unter Umständen wenigstens zeitweise herabzumindern, während umgekehrt nach Unterbindung der Pankreasgänge das in der Drüse gestaute Ferment in erhöhtem Maße in das Blut und von da aus in den Urin übergehen kann, derart, daß die Untersuchung des letzteren in Bezug auf seinen Diastasegehalt als Hilfsmittel für die funktionelle Pankreasdiagnostik empfohlen worden ist[3]). Daß

1) J. Wohlgemuth und M. Strich, Sitzungsber. d. preuß. Akad. **1910,** 520.

2) Vgl. die **Literatur** bei O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, Jena 1903.

3) W. Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. **1908,** 593. A. J. Carlson und A. B. Luckhardt (Chicago), Americ. Journ. of Physiol. **23,** 148 (1908). J. Wohlgemuth und Mitarbeiter, Biochem. Zeitschr. **21,** 381, 422, 432, 447, 460 (1909). K. Moeckel und F. Rost, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67,** 433 (1910). J. J. R. Macleod und R. G. Pearce (Cleveland), Amer. Journ. of Physiol. **25,** 255 (1910). G. Hirata, Biochem. Zeitschr. **27,** 23 (1910). E. Marino (Labor. M. Jacoby), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103,** 325 (1911). J. v. Benczur, Wiener klin. Wochenschr. **23,** 890 (1910).

das Pankreas nicht die ausschließliche Quelle der Blutdiastase sein kann, geht aus neueren Beobachtungen des *Carlson*schen Laboratoriums unzweifelhaft hervor, welche zeigen, daß das nach Pankreasexstirpation tief abgesunkene Niveau der Blutdiastase sich nach einigen Tagen wieder hebt, ohne allerdings die Norm wieder zu erreichen[1]). Daß auch die Leber diastatisches Ferment an das Blut abzugeben vermag, ist nicht unwahrscheinlich[2]) und sicherlich plausibler, als die umgekehrte Vorstellung, derzufolge das Leberferment angeblich aus dem Blute stammen sollte.

Maltasen, Invertasen und Glucesen im Blutserum.

Neben der Diastase kommt im Blutserum auch eine Maltase vor, welche insbesondere im Laboratorium *F. Röhmann*s genauer studiert worden ist. Im Anschlusse an diese Untersuchungen ließ der Genannte kürzlich die Frage prüfen, ob die Maltase des Blutserums befähigt sei, (— ähnlich wie dies von *Croft-Hill* für die Hefemaltase nachgewiesen worden ist —), in konzentrierten Lösungen aus Glukosemolekülen Di- und Polysaccharide neu aufzubauen; es ergaben sich in der Tat Anhaltspunkte für eine derartige synthetische Fermentwirkung. Einer von *Euler* vorgeschlagenen Terminologie folgend, müßte man dementsprechend von einer »Glucese« des Blutserums sprechen[3]).

Sehr interessant ist ferner die Wahrnehmung *Abderhalden*s, derzufolge im Blutserum nach parenteraler Zufuhr von zusammengesetzten Kohlehydraten, die (wie Rohrzucker, Milchzucker oder Stärke) normalerweise nicht in die Zirkulation gelangen, Fermente im Blut auftreten, welche befähigt sind, derartige Substanzen zu spalten[4]).

Einwirkung der Diastase auf verschiedene Stärkearten.

Die Verwertung komplexer Kohlehydrate im Organismus ist übrigens offenbar ein viel komplizierterer Vorgang, als man

1) H. Otten und T. C. Galloway (Labor. Carlson, Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **26**, 347 (1910); vgl. auch: S. van de Erve (Labor. Carlson), ibid. **29**, 182 (1911).

2) A. Pugliese, Arch. di Farmacol. **12**, 1, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **20**, 827 (1906).

3) Ch. Kusumoto, L. Doxiades (Labor. F. Röhmann), Biochem. Zeitschr. **14**, 217 (1908); **32**, 410 (1911); **38**, 306 (1911).

4) E. Abderhalden mit C. Brahm, G. Kapfberger und E. Rathsmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 429 (1910); **69**, 23 (1910); **71**, 367 (1911). **Literatur über tierische Invertasen:** C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl. II, S. 40 (1910).

dies früher angenommen hatte. So hat z. B. *Siegmund Lang* bei vergleichenden Untersuchungen über die Einwirkung der Pankreasdiastase auf Stärkearten von verschiedener Herkunft festgestellt, daß die Haferstärke, welche dem Abbau zu Produkten, die sich nicht mehr mit Jod färben, am meisten Widerstand entgegensetzt, am leichtesten in Zucker umgewandelt wird; umgekehrt wird Kartoffelstärke, welche besonders leicht zu Achroodextrin zerfällt, auffallend langsam verzuckert. Das Verhalten der Haferstärke zum diastatischen Fermente bietet also keinesfalls eine Erklärung für die auffallend günstigen Wirkungen der »Haferkuren«, wie sie *v. Noorden* zur Behandlung des Diabetes empfohlen hat. Andererseits mussen wir uns aber fragen, ob es denn wirklich angängig ist, wie dies jetzt zumeist geschieht, das Verschwinden der Jodreaktion zur Grundlage der quantitativen Beurteilung diastatischer Effekte zu machen und ob man nicht besser daran täte, die Wirkungsstärke diastatischer Fermente, wie *Lang* es vorschlägt, nach der Menge des gebildeten Endproduktes, des Traubenzuckers, als nach derjenigen eines willkürlichen Zwischenproduktes zu beurteilen. Schließlich ist es ja doch das Endprodukt, auf das es für die Zwecke des Organismus ankommt[1]). Ich möchte Sie übrigens hier daran erinnern, daß die einzelnen Phasen der Stärkespaltung noch keineswegs aufgeklärt sind und daß insbesondere die (von pflanzenphysiologischer Seite vielfach verfochtene) »Zweienzymtheorie«, die nicht eine einheitliche Diastase, vielmehr zwei verschiedene Fermente (Maltase und Dextrinase) annimmt, noch in Diskussion steht[2]).

Versuche zur »Reindarstellung« der Diastase haben bei diesem Fermente, so wenig wie bei anderen, zu einem befriedigenden Resultate geführt[3]). Dagegen bildet das physikalisch-chemische Verhalten der Diastase eine, wie es scheint unerschöpfliche Fundgrube merkwürdiger Beobachtungen. So hat man bemerkt,

1) S. Lang (Med. Klinik F. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. **8** (1910). S. A.

2) **Literatur:** C. Oppenheimer, Die Fermente, III. Aufl. S. 84—86 (1910).

3) S. Fränkel und M. Hamburg, Hofmeisters Beitr. **8**, 389 (1906). E. Pribram (Labor. S. Fränkel), Biochem. Zeitschr. **44**, 293 (1912).

daß die Diastasen durch andauernde Dialyse wenigstens zum Teile inaktiviert und durch Zusatz gewisser Salze reaktiviert werden[1]); daß das Blutserum eine kochbeständige, alkohollösliche Substanz enthält, welche auf die Diastasen eine verstärkende Wirkung ausübt[2]); daß die Hydrolyse der Stärke durch Wechselströme von geringer Intensität verstärkt wird[3]); daß den ultravioletten Strahlen einer Quecksilberquarzlampe eine hydrolysierende Wirkung innewohnt[4]) und dergleichen mehr. Doch liegen diese vorwiegend in die physikalisch-chemische Interessensphäre fallenden Dinge außerhalb des Rahmens meiner Erörterungen.

1) H. Bierry und J. Giaja, C. R. Soc. de Biol. **60**, 749, 1131 (1906); **62**, 432 (1907); Compt. rend **143**, 300 (1906). L. Preti, Biochem. Zeitschr. **4**, 1 (1909). J. Bang, ibid. **32**, 417 (1911).

2) J. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **33**, 303 (1911).

3) A. Lebedew (Moskau), Biochem. Zeitschr. **9**, 392 (1908).

4) H. Bierry, V. Henri und A. Ranc, Journ. de Physiol. **13**, 700 (1911). L. Massol, Compt. rend. **152**, 902 (1911). J. Giaja, C. R. Soc. de Biol. **72**, 2 (1912).

XXXV. Vorlesung.

Glykogen. — Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett.

Glykogen. In der heutigen Vorlesung soll uns zunächst das Glykogen beschäftigen. Da dieses Reservekohlehydrat im tierischen Stoffwechsel etwa jene Rolle spielt, welche im Haushalte der Pflanze der Stärke zukommt, stehen die Schicksale desselben mit sämtlichen Fragen des Kohlehydratstoffwechsels im engsten Zusammenhange. Es ist daher nicht zu verwundern, daß die einschlägige Literatur einen geradezu ungeheueren Umfang aufweist und man müßte an der Möglichkeit, sich auch nur über die Hauptergebnisse derselben einigermaßen zu orientieren, schier verzweifeln, wenn nicht zwei Forscher, nämlich *Eduard Pflüger* und *Max Cremer*, sich der überaus dankenswerten Aufgabe unterzogen hätten, dieselbe zu sichten und zu ordnen[1]), derart, daß es heute nicht allzu schwer fällt, die Probleme, vor welche die Glykogenforschung für die nächste Zukunft gestellt ist, mit einiger Deutlichkeit zu überblicken.

Quantitative Bestimmung des Glykogens. Für die Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels war die Möglichkeit, den in den Organen angehäuften Glykogenvorrat in exakter Weise ermitteln zu können, von ausschlaggebender Wichtigkeit. Es war daher eine Leistung von bleibendem Werte, daß *Eduard Pflüger* einige der letzten Jahre seines Wirkens dem Probleme der quantitativen Glykogenbestimmung gewidmet und seine phänomenale Arbeitskraft sowie seinen durch-

---

1) **Literatur über die Physiologie des Glykogens:** E. Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl. Bonn 1905 und Pflügers Archiv **96**, 1—398 (1903). M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 803—909 (1902). E. Pflüger, Pflügers Arch. **96**, 55—127 (1903).

dringenden kritischen Scharfblick in den Dienst desselben gestellt hat. Es dürfte den Epigonen nicht leicht werden, die *Pflüger*sche Methode (welche darauf beruht, daß man die Organe mit sehr konzentrierter Kalilauge verflüssigt und das Glykogen durch Alkohol aus der Lösung niederschlägt, sodann durch Hydrolyse verzuckert und den Zucker schließlich als solchen bestimmt) durch eine bessere zu ersetzen[1]).

Die chemische Erforschung des Glykogens rückt nur langsam vom Flecke. Es ist zwar Frau *Gatin-Gruzewska*[2]) in *Pflüger*s Laboratorium anscheinend einmal gelungen, das Glykogen in Form winziger prismatischer Kriställchen zu gewinnen; und zwar geschah dies in der Art, daß man eine schwache Glykogenlösung bis zur beginnenden Trübung mit Alkohol versetzte, den Niederschlag durch Wasserzusatz wieder in Lösung brachte und die Lösung im Eisschranke stehen ließ. Doch hat man seitdem wenig mehr davon gehört. Das Molekulargewicht des Glykogens ist sicherlich außerordentlich groß. *Zdenko Skraup* hat (gemeinsam mit *E. v. Knaffl-Lenz*) sich bemüht, dasselbe festzustellen, indem er Glykogen mit salzsäuregesättigtem Essigsäureanhydrid behandelte. Man gelangt so bei Polysacchariden zu Chlorazetylprodukten, deren Chlorgehalt einen Rückschluß auf das Molekulargewicht der ersteren gestattet; beim Glykogen gelangt man so zu einer Zahl von etwa 24 000. Doch scheint das Molekül in Wirklichkeit noch größer zu sein[3]). Die bekannte Opaleszenz der Glykogenlösungen rührt, wie *Rähl-mann* u. a. beobachtet haben, von ultramikroskopischen suspendierten Teilchen her, welche sich zu Granulis von größeren Dimensionen vereinigen können und das physikalisch-chemische Verhalten der Lösungen bestimmen[4]). Daß unter diesen

Chemie des Glykogens.

1) **Literatur über die quantitative Bestimmung des Glykogens:** E. Salkowski, Biochem. Zeitschr. **1**, 337 (1903). K. Grube, Handb. d. Biochem. **2**, 159—166 (1910); vgl. auch W. Grebe, Pflügers Arch. **121**, 602 (1908). B. Schöndorff, P. Junkersdorf und G. Franke, ibid. **126**, 578, 582 (1909); **127**, 277 (1909).

2) Z. Gatin-Gruzewska, Pflügers Arch. **102**, 569 (1904).

3) Zd. H. Skraup, Monatsh. f. Chem. **26**, 1415 (1905). E. v. Knaffl-Lenz (Chem. Inst. Graz), Zeitschr. f. physiol. Chem **46**, 293 (1905).

4) Vgl. Z. Gatin-Gruzewska und W. Biltz, Pflügers Arch. **105**, 115 (1904). F. Bottazzi und G. d'Errico (Neapel), ibid. **115**, 359 (1906).

Umständen von kryoskopischen Bestimmungen schwerlich viel zu erwarten ist, liegt auf der Hand[1]).

Daß eine kolloide Substanz, wie das Glykogen, die selbst wieder in einem anderen kolloiden Substrate, dem Zellprotoplasma verteilt ist, oft ein atypisches Verhalten zeigt, ist leicht verständlich. So kann z. B. der mikrochemische Glykogennachweis mit Hilfe von Jodjodkalium (z. B. im Froscheierstocke) Schwierigkeiten bereiten, trotzdem reichlich Glykogen vorhanden ist; derselbe gelingt jedoch alsbald, wenn der Verband zwischen Glykogen und Gewebe durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen dieses letzteren gelockert wird[2]). Offenbar handelt es sich dabei durchwegs um Dinge aus der physikalisch-chemischen Erscheinungssphäre; für die Annahme einer chemischen Bindung des Glykogens innerhalb der Organe liegt vorderhand gar kein Anhaltspunkt vor[3]). Auch konnte sich *R. Türkel* (entgegen den Angaben von *Seegen* u. a.) nicht davon überzeugen, daß von Glykogen, vergärbarem Zucker und von Eiweiß befreite Leberextrakte noch irgendwie namhafte Mengen einer durch Alkohol fällbaren, bei der Hydrolyse Zucker abspaltenden Substanz enthalten[4]).

Daß das gewaltige Aufgebot von Arbeit, welches im Laufe der letzten Dezennien der experimentellen Durchforschung der Physiologie des Glykogens gewidmet worden ist und auf dessen Einzelheiten ich hier selbstverständlich nicht eingehen kann, nicht resultatlos blieb, ersehen wir aus dem Umstande, daß wir heute bereits in der Lage sind, mit knappen Worten festzustellen, unter welchen Bedingungen der Organismus seine Glykogenbestände liquidiert[5]). (Wir sind darüber weit besser orientiert

1) **Literatur über die Chemie des Glykogens:** C. Neuberg und B. Rewald, Biochem. Handlexikon **2**, 255—264 (1911).

2) M. Bleibtreu, K. Kato, Pflügers Arch. **127**, 118, 125 (1909).

3) H. Loeschke (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. **102**, 592 (1904).

4) R. Türkel, Hofmeisters Beitr. **9**, 89 (1906); vgl. dort die **Literatur.**

5) **Literatur über physiologischen und pathologischen Glykogenabbau im Organismus:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**, 584—589 (1902). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 495—502 (1905). E. Weinland, ibid. **2**, 430 (1907). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**^{I}, 311—316 (1909). J. Wohlgemuth, ibid. **3**^{I}, 160—161, 168—174 (1910).

als über die Frage des Glykogenaufbaues im Organismus, die ja mit den großen und noch keineswegs durchaus geklärten Fragen der Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett zusammenfällt.)

Zusammenhang zwischen dem Zuckerverbrauch in den Muskeln und dem Schwunde des Leberglykogens.

Bekanntlich gehört das Glykogen zu den allgemein verbreiteten Organbestandteilen. Seine Verteilung im Organismus ist jedoch eine sehr ungleichmäßige, und zwar finden sich die größten Glykogenbestände in den Muskeln und in der Leber angehäuft. Welchen Umfang diese Anhäufungen insbesondere in letzterem Organe annehmen können, illustriert die Tatsache, daß in der Froschleber das Glykogen unter Umständen mehr als die Hälfte der Trockensubstanz ausmachen kann[1]). Angesichts der unbestrittenen Bedeutung des Zuckers als Quelle der Muskelkraft ist es verständlich, daß der lebende Organismus das Muskelglykogen im allgemeinen beharrlicher festhält, als das Leberglykogen; unter den verschiedenen Muskeln ist es wiederum das Herz, welches sich am widerwilligsten von seinen Glykogenbeständen trennt. Durch lang fortgesetzte Strychninkrämpfe, welche eines der stärksten Mittel sind, um den Organismus zu einer Liquidation seiner Glykogenbestände zu veranlassen, ist es *P. Jensen* schließlich auch gelungen, das Froschherz glykogenfrei zu machen und zu zeigen, daß es auch dann noch weiter zu schlagen befähigt ist. Solange der Organismus aber noch über Kohlehydratvorräte verfügt, werden die arbeitenden Muskeln Mittel und Wege finden, um dieselben heranzuziehen; wie sie dies bewerkstelligen, ist nun freilich eine ungelöste Frage. Man hat den Sachverhalt so hinstellen wollen, als ob bei Reizung intramuskulärer Nervenendigungen durch die Zusammenziehung gewissermaßen telegraphische Nachrichten an die große Zentralvorratskammer in der Leber abgehen würden, um die Zufuhr neuen Nährmateriales zu sichern; doch hat niemand einen solchen Zusammenhang wirklich bewiesen. Vielleicht sind es auch gar nicht die nervösen Telegraphendrähte, welche der Leber und anderen Organen die Nachricht übermitteln, daß Succurs für die Muskeln vonnöten sei; es könnte wohl möglich sein, daß es vielmehr das zirkulierende Blut ist, welches durch das Absinken seines Zuckerspiegels

1) M. Bleibtreu, Mitt. a. d. Naturwiss. Vereinigung für Neuostpommern und Rügen **1907**, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **22**, 448 (1908).

sich automatisch dieser Botenrolle entledigt. Daß allerdings die Glykogenmobilisierung in der Leber nervösen Einflüssen unterliegt, kann nicht bezweifelt werden, seitdem der geniale *Claude Bernard* seinen »Zuckerstich« ausgeführt und gezeigt hat, daß die Verletzung des Bodens der Rautengrube beim Kaninchen zur Glukosurie führt. Man hat eine solche seitdem nach vielerlei Traumen im Bereiche des Nervensystems festgestellt und nimmt gegenwärtig an, daß der Kohlehydrathaushalt der Leber dem regulierenden Einfluß eines »Zuckerzentrums« im verlängerten Marke unterliegt, wobei die Vagusnerven zentripetale Reize, die Nervi splanchnici jedoch zentrifugale Reize zu leiten vermögen. Nach Untersuchungen von *Ernst Freund* und *H. Popper* gelingt es beim Hunde nur dann, durch intravenöse Zuckerinjektionen einen reichlichen Glykogenansatz in der Leber zu erzielen, wenn jeder zerebrale Reiz, sei es durch Narkotica, sei es durch Unterbrechung der zentrifugalen Nervenbahnen ferngehalten wird[1]).

Auslösung des Glykogenschwundes im Organismus.

Außer der Muskelarbeit kennen wir noch eine große Anzahl physiologischer und pathologischer Momente, welche eine Glykogenverarmung des Organismus herbeizuführen geeignet sind. Hier wäre vor allem die Inanition in allen ihren Formen zu erwähnen, deren Wirkung durch Zuckerverluste des Organismus, wie sie etwa durch den Pankreas-, Phloridzin- oder Suprarenindiabetes zustande kommen, hochgradig gesteigert werden kann, derart, daß der Organismus an Kohlehydraten verarmt. Hierher gehört ferner eine gesteigerte Wärmeproduktion, wie sie unter Umständen beim Fieber, sowie sicherlich bei starker Abkühlung sich geltend machen kann; endlich wäre die Wirkung lokaler Leberläsionen (etwa durch Unterbindung der Lebergänge oder durch Säureinfusion in den Ductus choledochus), sowie von Giften (wie z. B. des Phosphors, des Arsens, des Chloroforms, des Amylnitrits und sehr vieler anderer) zu erwähnen. Zu den das Leberparenchym und seine Glykogenfunktion schädigenden Giften sind nach *Asher*[2]) auch Lymphagoga, wie Pepton, Krebsmuskel- und Blutegelextrakt zu zählen.

---

1) E. Freund und H. Popper, Biochem. Zeitschr. **41**, 56 (1912).
2) L. Asher und Kusmine (Bern), Zeitschr. f. Biol. **46**, 554 (1905).

Ich sehe keine Veranlassung, bei diesen, im Grunde genommen, durchsichtigen Verhältnissen, welche in der Literatur einen großen Umfang einnehmen, lange Zeit zu verweilen. Es gibt wohl, kurz gesagt, kaum irgend eine Form von Schädigung des Organismus, welche nicht unter Umständen die Reservevorräte an Kohlehydrat, welche derselbe in guten Zeiten aufgestapelt hat, in Mitleidenschaft ziehen könnte; den Einzelnheiten dieser Vorgänge vermag ich jedoch kein übergroßes Interesse entgegenzubringen.

Ich möchte Sie bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam machen, daß die Bedeutung der Leber als des wichtigsten Glykogendepots für den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels vielfach überschätzt worden ist. Es unterliegt keinem Zweifel, daß Hunde auch nach Ausschaltung ihrer Leber aus dem Pfortaderkreislaufe, wie sie durch Anlage einer *Eck*schen Fistel oder durch zeitweise Kompression der Vena portae (durch eine um sie herum und durch die Bauchwand geführte Fadenschlinge) ermöglicht wird (vgl. Bd. I, S. 296), sehr wohl große Mengen von Kohlehydraten zu assimilieren und zu verbrennen vermögen[1]).

Wir wenden uns nunmehr der Frage zu, wie der Organismus seine Glykogenbestände aufbaut.

Glykogenbildung in der durchbluteten Leber.

Es lag nahe, Aufschlüsse über die Glykogenneubildung von Durchblutungsversuchen zu erwarten, in dem Sinne etwa, daß man jene Substanzen, die das Material für die Glykogenbildung abgeben sollten, dem eine überlebende Leber durchströmenden Blute zusetzte. Während man nun früher bei derartigen Versuchen so vorgehen mußte, daß man zunächst in einem Teile der Leber vor Beginn des Versuches den Glykogengehalt bestimmte und dann erst den anderen Teil der Durchströmung unterwarf, hat *Grube*[2]) (— auf Grund der Feststellung[3]), daß das Glykogen

1) F. de Filippi (Rom), Zeitschr. f. Biol. **50**, 38 (1908). F. Verzár (Labor. Tangl), Biochem. Zeitschr. **34**, 52, 63 (1911). E. Wehrle (Basel), ibid. **34**, 233 (1911). N. Burdenko (Dorpat), Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **4**, 93 (1912).

2) K. Grube (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. **107**, 483 (1905); vgl. dageg. H. Sérégé (Bordeaux), C. R. Soc. de Biol. **57**, 600 (1904).

3) K. Grube (Labor. Halliburton, London), Pflügers Arch. **107**, 590 (1905).

im eigentlichen Leberparenchym gleichmäßig verteilt ist und daß etwaige analytische Differenzen nur mit dem wechselnden Gehalte des untersuchten Leberteiles an Bindegewebe zusammenhängen —) eine Methode angegeben, welche es gestattet, bei der Schildkröte in zwei völlig getrennten Leberbezirken die künstliche Zirkulation zu unterhalten. *J. de Meyer*[1]) ist es sodann (im Brüsseler Institut *Solvay*) gelungen eine analoge Methode auf die Säugetierleber zu übertragen. Man kann also z. B. den einen Leberlappen mit zuckerhaltigem, den andern mit zuckerfreiem Blute durchströmen. Es gelang so mit Sicherheit, nachzuweisen, daß in der mit zuckerhaltigem Blute durchströmten Leber eine erhebliche Glykogenneubildung stattfindet. Damit war auch die Behauptung[2]), derzufolge die Leber angeblich erst dann Glykogen aus Traubenzucker zu bilden befähigt sein sollte, nachdem dieser bei der Resorption im Darme eine vorbereitende Polymerisation erfahren hätte, in einwandfreier Weise widerlegt[3]).

Wir können nunmehr einen Schritt weitergehen und uns zunächst die Frage vorlegen, wie eine Zuckerart beschaffen sein muß, damit sie als Material für die Glykogenbildung im Organismus dienen kann.

Auf Grund einer umfangreichen Literatur, auf deren Einzelheiten ich hier nicht eingehen kann, läßt sich diese Frage gegenwärtig etwa folgendermaßen beantworten[4]):

Glykogenbildung aus Glukose, Fruktose und Galaktose.

Als unzweifelhafte Glykogenbildner haben sich, neben der Glukose, die naturgemäß im Mittelpunkte des ganzen Kohlehydratproblems steht, zunächst zwei Hexosen ergeben, die in ihrer

1) J. de Meyer (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. intern. de Physiol. **8**, 204 (1909).

2) A. C. Croftan (Chicago), Pflügers Arch. **126**, 407 (1909).

3) E. Pflüger, **126**, 416 (1909). K. Grube (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. **127**, 529 (1909).

4) **Literatur über Glykogenbildung aus Zuckerarten und verwandten Substanzen:** M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 896—901 (1902). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 502—503 (1905). E. Weinland, ibid. **2**, 433—499 (1907). J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. **3**[I], 160—164 (1910). A. Magnus-Levy, ibid. **4**[I], 323—326, 352—353 (1909). H. Haffmanns Diss. Bern 1910, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 414.

sterischen Konfiguration der Glykose nahestehen, nämlich die Fruktose und die Galaktose. Bei vielen anderen Hexosen, wie z. B. den Mannosen, der Sorbose und der Chitose erscheint ihre Befähigung zur Glykogenbildung zum mindesten zweifelhaft. Die Glykogenbildung aus den erstgenannten Zuckerarten ist schon von *C. v. Voit* und seiner Schule dargetan worden. Dieselben sind keineswegs gleichwertig, insofern die Galaktose unter normalen Verhältnissen sicherlich schwerer in Form des Reservekohlehydrates fixiert wird, als die Glukose und Lävulose. Während der nüchterne, gesunde Mensch 100 bis 150 g Glukose auf einmal vom Magen aus aufzunehmen vermag, ohne Zucker auszuscheiden, liegt die »Assimilationsgrenze« für Galaktose ganz wesentlich niedriger, nämlich bei 30—40 g. Besonders schlecht wird die Galaktose vom Fleischfresser assimiliert, und schon nach Milchgenuß kann, wie *Fr. Hofmeister* vor vielen Jahren beobachtet hat, der Hundeharn reduzieren. Als *Grube* durch die überlebende Schildkrötenleber einen Strom von *Ringer*scher Flüssigkeit unter Zusatz verschiedener Zuckerarten durchgeleitet hatte, sah er, daß aus Trauben- und Fruchtzucker sehr viel, aus Galaktose weit weniger Glykogen gebildet wurde. Merkwürdigerweise wird nach *Fr. v. Voit* die Galaktose aber vom diabetischen Menschen, der das Vermögen eingebüßt hat, die Glukose in normaler Weise zu verwerten, besser assimiliert, als diese letztere. Ähnliches gilt für die Lävulose, wie von *Minkowski* für den Pankreasdiabetes, von *L. Pollak*[1]) für den Adrenalindiabetes gezeigt worden ist. Eine weitere (im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführte) Untersuchung[2]) hat gelehrt, daß auch bei der Phosphorvergiftung die Leber, welche die Fähigkeit eingebüßt hat, aus Glukose Glykogen zu bilden, nach Lävulosezufuhr noch reichlich Glykogen zu bilden vermag. Eine Erklärung für dieses merkwürdige Verhalten vermögen wir einstweilen nicht zu geben. Man konnte daran denken, daß aus Lävulose oder Galaktose etwa andere Arten von Glykogen, als aus Dextrose entstehen; man hätte dementsprechend vielleicht erwarten dürfen,

1) L. Pollak (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 149 (1909).

2) E. Neubauer (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 174 (1909).

daß ein aus Lävulose entstandenes Glykogen bei hydrolytischer Spaltung nicht Traubenzucker, sondern Fruchtzucker liefern würde; besondere Versuche jedoch, die *Pflüger*[1]) von diesem Gesichtspunkte aus mit dem Glykogen von Tieren nach reichlicher Lävulosefütterung ausgeführt hat, ergaben nicht den mindesten Anhaltspunkt für eine derartige Annahme. Wir müssen also der Leber und wohl auch anderen Organen die Fähigkeit zuerkennen, die Richtung der Zirkularpolarisation zugeführter Zuckerstoffe umzukehren.

Verhalten der Doppelzucker und Polysaccharide.

Für die Doppelzucker liegen die Verhältnisse recht klar. Der Rohrzucker und der Milchzucker können nur dann vollständig assimiliert werden, wenn sie vom Darme aus, d. h. nach vorausgegangener fermentativer Spaltung in das Blut gelangen; nach parenteraler Zufuhr gehen sie dagegen größtenteils unverändert in den Harn über. Auch beim direkten Durchleiten durch die überlebende Leber sind diese Zuckerarten nicht befähigt, Glykogen zu bilden (s. o. S. 224). Anders dagegen verhält sich die Maltose, insofern das Blut und die Organe »Maltasen« enthalten, d. h. Fermente, welche auch den parenteral in den Blutstrom gelangten Doppelzucker zu spalten vermögen, daher eine Assimilation desselben leicht möglich wird[2]). Doch scheint auch das Vermögen, parenteral eingeführten Rohrzucker zu spalten, dem normalen Organismus nicht ganz abzugehen. Kleine Mengen dieses Kohlehydrates (1 bis 2 g pro Kilo), die einem Hunde oder einer Katze subkutan oder intravenös beigebracht worden sind, kommen nämlich, wie *Lafayette Mendel*[3]) kürzlich gefunden hat, nicht vollständig im Harn zum Vorscheine. *Ernst Weinland*[4]) sah erwachsene Hunde den Rohrzucker, den er ihnen in größeren Mengen subkutan beigebracht hatte, allerdings wieder vollständig ausscheiden; wurde die Rohrzuckerlösung jedoch jungen Hunden längere Zeit hindurch in steigenden

1) E. Pflüger, Pflügers Arch. **121**, 559 (1908).

2) Angesichts der Leichtigkeit, mit der die Maltose zu Dextrose aufgespalten wird, ist die Angabe von Murschhauser [Pflügers Arch. **139**, 255 (1911)], derzufolge der Zucker viel weniger glykogenbildend sein soll, als Trauben-, Frucht- und Rohrzucker, nicht recht verständlich.

3) L. B. Mendel u. J. S. Kleiner, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 396 (1910).

4) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **47**, 279 (1906).

Mengen injiziert, so nahm das Serum invertierende Eigenschaften an. Es handelt sich dabei, ebenso wie bei den bereits erwähnten (S. 215) Beobachtungen *Abderhaldens* offenbar nur um eine Steigerung einer auch in der Norm bereits vorhandenen Qualität. Im gleichen Sinne sprechen auch die Beobachtungen von *Hohlweg* und *Voit*[1]), welche nach subkutaner Einspritzung von 20 g Rohrzucker bei normalen Kaninchen zwar eine fast quantitative Ausscheidung sahen, während sich bei Tieren, deren Stoffwechselvorgänge durch Überhitzung gesteigert worden waren, ein Manko von etwa 20% ergab.

Daß Polysaccharide, wie Stärke und Inulin, die im Darme zu Glukose bzw. Lävulose aufgespalten werden, Glykogenbildner sind, versteht sich von selbst. Da eine vollständige Spaltung derselben der Resorption vorausgehen muß, können gewaltige Mengen davon beim normalen Menschen zur Aufsaugung gelangen, ohne daß sich eine Zuckerüberschwemmung und eine daraus resultierende alimentäre Glukosurie einstellen müßte.

Andere Substanzen der Zuckerreihe.

In Bezug auf das glykogenbildende Vermögen der Pentosen lauten die Angaben recht widersprechend[2]); dasselbe muß vorderhand wenigstens als recht zweifelhaft bezeichnet werden. Ein Übergang der Pentosen in Glykogen könnte ja natürlich nur auf weiten Umwegen (Zerfall in Komplexe mit 2 oder 3 Kohlenstoffen) vor sich gehen.

Merkwürdigerweise darf auch das dem Traubenzucker in sterischer Hinsicht so nahestehende Glukosamin nicht den Glykogenbildnern zugezählt werden[3]); der Organismus ist also nicht etwa imstande, dasselbe durch Umtausch seiner Aminogruppe gegen ein Hydroxyl dem Traubenzucker gleichwertig zu gestalten. Es ist für die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß

1) H. Hohlweg und F. Voit (Gießen), Zeitschr. f. Biol. **51**, 491 (1908).

2) M. Cremer, Salkowski, Frentzel, Neuberg und Wohlgemuth; vgl. die kritische Besprechung der Literatur: M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1** I, 898—899 (1902); vgl. auch: L. B. Stookey und A. H. Jones, Proc. Soc. Exp. Biol. **5**, 123, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **38**, 446 (1908).

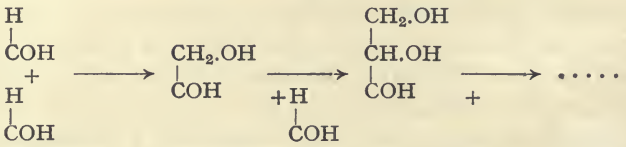
3) Fabian, S. Fränkel und Offer, Cathcart, Bial, Forschbach, K. Meyer (Hofmeisters Beitr. **9**, 134 (1907). F. Rogozinski, Compt. rend. **153**, 211 (1911).

von Wichtigkeit, sich zu vergegenwärtigen, daß der im Eiweiß vorgebildete amidierte Zuckerkomplex nicht befähigt ist, direkt und unmittelbar in Traubenzucker überzugehen.

Auch ist weder für einen der Alkohole noch eine der Säuren der Zuckerreihe (Glukonsäure, Zuckersäure, Glukuronsäure) der Beweis erbracht worden, daß sie Glykogenbildner sind, was ja leicht verständlich ist, insofern ihr Übergang in Zucker komplizierte Oxydations- bzw. Reduktionsvorgänge voraussetzt.

Glykogenbildung aus Formaldehyd.

Ebenso ist die Angabe *Grubes*[1]), derzufolge der Formaldehyd $\begin{matrix} H \\ | \\ COH \end{matrix}$, der ja allem Anscheine nach bei der Photosynthese des Zuckers in der Pflanze eine wichtige Rolle spielt, bei Durchleitung durch eine überlebende Leber Glykogen bilden soll, nicht ohne Widerspruch geblieben[2]). Eine derartige Synthese wäre immerhin nicht allzu schwer verständlich. Genügt es ja z. B. nach *R. Przibram* und *A. Frankes*[3]) neuesten Versuchen, ultraviolettes Licht auf eine wäßrige Formaldehydlösung einwirken zu lassen, um die Bildung des »einfachsten Zuckers«, des Glykolaldehyds, sowie auch höherer Kondensationsprodukte zu erzielen. Man könnte sich vorstellen, daß der Prozeß nach dem Schema



Formaldehyd Glykolaldehyd Glycerinaldehyd

schließlich vielleicht bis zum Zucker verläuft.

Sättigungs- und Ausnutzungsgrenze.

Die Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten hat durch Untersuchungen aus dem Laboratorium *F. Hofmeisters*[4]) eine wesentliche Vertiefung erfahren. Werden einem und dem-

1) K. Grube (Bonn), Pflügers Arch. **121**, 636 (1908); **126**, 585 (1909); **139**, 428 (1911).

2) B. Schöndorff und F. Grebe (Bonn), Pflügers Arch. **138**, 525 (1911).

3) R. Przibram und A. Franke, Sitzungsber. d. Wiener Akad. Mathem. Naturw. Klasse **71**, IIb, Febr. 1912.

4) F. Blumenthal (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **6**, 329 (1905).

selben Kaninchen in einer Reihe von Versuchen verschiedene Zuckerquantitäten in die Ohrvene injiziert, so gelingt es, jene Dosis zu ermitteln, welche das Tier innerhalb einiger Minuten erhalten kann, ohne daß Glukosurie eintritt. Diese Größe, die von *F. Blumenthal* zu 1,8—2,8 g pro Tier festgestellt worden ist, erwies sich bei wiederholten Versuchen für dasselbe Individuum ganz überraschend (bis auf 0,1 g) konstant. Dieser Grenzwert, der ein Ausdruck der Tatsache ist, daß der Organismus die Fähigkeit besitzt, sich mit dem vom Blute her zuströmenden Zucker und seinen Umwandlungsprodukten zu sättigen, wird »Sättigungsgrenze« genannt. Sie gibt einen brauchbaren Maßstab für das momentane Aufnahmsvermögen des Organismus ab. Etwas anderes dagegen ist die »Ausnutzungsgrenze«, welche man feststellt, indem man bei Tieren durch wiederholte, abgestufte Zuckerinjektionen die größte Zuckermenge ermittelt, deren fortgesetzte Beibringung in kurzen Zwischenräumen dauernd vertragen wird, ohne Glukosurie zu erzeugen. Es hat sich gezeigt, daß, wenn die Sättigungsgrenze durch eine große Zuckergabe einmal erreicht ist, eine sehr geringe dauernde Zufuhr von Zucker genügt, um eine Glukosurie im Gange zu erhalten.

Es ist leicht verständlich, daß alimentäre Glukosurie[1]) bei einem Organismus, dessen Glykogendepots infolge vorausgegangener Kohlehydratmästung überfüllt sind, sich leichter einstellen wird, als bei Glykogenarmut, und daß Muskelarbeit[2]) und Überhitzung[3]), insoferne sie den Zuckerverbrauch steigert, die Assimilationsgrenze erhöht. Eine Reihe weiterer Faktoren, welche geeignet sind, eine Verschiebung der Assimilationsgrenze herbeizuführen, werden wir bei späterer Gelegenheit noch kennen lernen.

Zuckerbildung aus Eiweiß.

Wir treten nunmehr an eines der großen Grundprobleme der Stoffwechsellehre heran, an dem die Biologen, von den fernen Tagen *Claude Bernard*s angefangen bis auf die Gegenwart, immer

1) **Literatur über alimentäre Glukosurie:** A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 323—327 (1909).

2) G. Comessati (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **9**, 66 (1907). Grober (Klinik Stintzing, Jena), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 137 (1909).

3) H. Hohlweg und F. Voit (Gießen), Zeitschr. f. Biol. **51**, 491 (1908).

wieder ihre Kräfte erprobt haben: die Zuckerbildung aus Eiweiß.

Kohlehydratgruppe im Eiweißmoleküle.

Nachdem die Möglichkeit, einen reduzierenden Komplex aus mucinartigen Substanzen abzuspalten, schon längst bekannt gewesen war, ist die Kohlehydratgruppe als natürlicher Bestandteil der Eiweißkörper von *Pavy* erkannt worden. Wir verdanken in erster Linie dem Kliniker *Friedrich v. Müller* und seinen Schülern die Feststellung, daß der Eiweißzucker[1]) nicht mit der Glukose und auch mit keiner der anderen typischen Hexosen identisch sei, vielmehr ein amidierter Zucker ist: nämlich das Glukosamin ($CH_2(OH) — CH(OH) — CH(OH) — CH(OH) — CH(NH_2) — COH$, welches von *Ledderhose* seinerzeit durch Spaltung des Chitins gewonnen worden war. Während die Mucine und manche Mukoide (z. B. die Eihüllen des Frosches und der Cephalopoden)[2]) zu etwa einem Drittel aus Glukosamin bestehen können und der Gehalt an dieser Substanz in dem besonders zuckerreichen Ovalbumin immerhin auf rund 10% geschätzt worden ist, sind in anderen echten Eiweißkörpern nur wenige Prozente oder auch nur Bruchteile eines Prozentes davon enthalten; manche derselben, wie z. B. das Kasein, sind ganz kohlehydratfrei. (Es gelingt unschwer, den Kohlehydratgehalt eines Eiweißkörpers zu ermitteln, wenn man denselben durch Kochen mit einer Mineralsäure hydrolysiert und sodann in dem von phosphorwolframsäurefällbaren Substanzen befreiten Gemenge den Zuckergehalt in üblicher Weise ermittelt.) Die Hoffnung, in der Kohlehydratgruppe des Eiweißmoleküls den Schlüssel zu dem Probleme der Zuckerbildung aus Eiweiß in Händen zu haben, ist schnell zunichte geworden. Man vermochte sich nicht lange darüber zu täuschen, daß die Menge des Eiweißzuckers unmöglich ausreichen kann, um auch nur einen geringeren Bruchteil jenes gewaltigen Zuckerquantums zu decken, das der Organismus unter gewissen Verhältnissen aus Eiweiß zu produzieren vermag. Auch stellte sich bald die schon früher (s. o. S. 227) er-

1) **Literatur über die Kohlehydratgruppe im Eiweiß:** L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 77—99 (1902); **3**[I], 456—467 (1904). O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, IV. Aufl. 82—89 (1911).

2) O. v. Fürth (Labor. F. Hofmeister, Straßburg und zoolog. Station Neapel), Hofmeisters Beitr. **1**, 252 (1901).

wähnte, unerwartete Tatsache heraus, daß der Organismus, der so viele chemische Umsetzungen, an denen die Kunst der Chemiker zuschanden wird, spielend leicht vollzieht, nicht imstande ist, den einfachen Umtausch der Aminogruppe des Glukosamins gegen ein Hydroxyl zu bewerkstelligen; derart, daß diese Substanz den typischen Zucker- und Glykogenbildnern gar nicht zugezählt werden darf. Es ergab sich daraus die logische Schlußfolgerung, daß der beim menschlichen Diabetes, beim Pankreas- und Phloridzindiabetes usw. allem Anscheine nach aus Proteinen entstehende Zucker kein direktes hydrolytisches Eiweißspaltungsprodukt ist, vielmehr komplizierteren chemischen Umsetzungen seine Entstehung verdankt.

Zuckerausscheidung und Eiweißzerfall.

Um die Anerkennung der Tatsache einer Zuckerbildung aus Eiweiß ist einige Dezennien lang ein erbitterter Kampf geführt worden. Es war vor allem *Eduard Pflüger*, der mit einer Hartnäckigkeit, die nun einmal von dem Charakterbilde dieses großen Physiologen ebenso untrennbar ist, wie sein Drang nach Wahrheit, nicht müde wurde, mit immer neuen scharfsinnigen Argumenten die Lehre von der Zuckerbildung aus Eiweiß zu bekämpfen und es schließlich doch nicht hindern konnte, daß dieselbe, auf wohlgemauerten Fundamenten sich erhebend, zum dauernden Besitzstande unserer Wissenschaft ward. Heute kommt den einzelnen Phasen dieses Kampfes nur mehr ein historisches Interesse zu; ich kann es mir daher ersparen, hier auf dieselben näher einzugehen. Es mag genügen, wenn ich Ihnen in aller Kürze in Erinnerung bringe, auf welchen Wegen man zu der Erkenntnis einer Zuckerbildung aus Eiweiß gelangt ist.

Wir verdanken dieselbe vor allem einer langen Reihe von Stoffwechseluntersuchungen, welche einerseits an diabetischen Menschen, andererseits an pankreas- und phloridzindiabetischen Tieren ausgeführt worden sind und welche, insbesondere mit den Namen von *Cl. Bernard*, *Külz*, *Wolfberg*, *Naunyn*, *v. Mering*, *Minkowski*, *Cantani*, *Bendix*, *Prausnitz*, *Cremer*, *Lüthje*, *O. Löwi*, *Magnus-Levy*, *Graham Lusk*, *Fr. Kraus*, *Mohr*, *Falta*, *Gigon* u. a. zusammenhängen[1]). Immer und immer wieder hat

1) **Literatur über die Zuckerbildung aus Eiweiß:** M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1**, 872—887 (1902). L. Langstein, ibid. **1**, 62—109 (1902);

es sich gezeigt, daß die Glykogenbestände des Körpers unmöglich eine Erklärung für die gewaltigen Mengen des im Harne ausgeschiedenen Zuckers zu liefern vermögen, und die zahlreichen Beobachtungen über die Relation D/N (Dextrose: Stickstoff) bringen die Tatsache eines Zusammenhanges zwischen Zuckerbildung und Eiweißzerfall in einer (wie ich glauben möchte) für den Unbefangenen überzeugenden Weise zum Ausdrucke. Befunde, wie es z. B. derjenige von *Lüthje*[1]) war, der einen pankreaslosen Hund lange Zeit hindurch kohlehydratfrei ernährt und schließlich berechnet hatte, daß 4 mal so viel Zucker ausgeschieden worden war, als (unter Berücksichtigung der *Pflüger*schen Maximalzahlen für den Glykogengehalt der Organe) irgendwie in Form von Reservekohlehydrat im Körper deponiert sein konnte, führten eine eindringliche Sprache. So mußte schließlich auch der unermüdliche Bonner Skeptiker zugeben, daß der vom diabetischen Organismus produzierte Zucker unmöglich aus den Glykogenbeständen des Körpers, vielmehr aus einer anderen Quelle stammen müsse, als welche er aber nunmehr nicht etwa das Eiweiß, sondern das Fett hinstellen wollte. Ich werde später auf das »Für« und »Wider« einer Zuckerbildung aus Fett näher eingehen; hier möchte ich nur feststellen, daß *Pflüger* bei dieser Auffassung nicht verblieben ist. Er beobachtete bei Hunden, die durch Hunger und Phloridzin glykogenarm gemacht, sodann mit sehr kohlehydratarmem Kabljaufleisch gemästet worden waren, eine so gewaltige Glykogenvermehrung in der Leber, daß er sie unumwunden im Sinne einer Zuckerbildung aus Eiweiß anerkannt hat[2]). So wäre denn der erste Akt dieses vielbewegten wissenschaftlichen Dramas zu Ende. Dem Forscher jedoch, dem darin die Rolle des »Geistes, der stets verneint« zugefallen war, gereicht es zu hoher Ehre, daß er am Ende seines arbeitsreichen Lebens gewissermaßen in das gegnerische Lager übergegangen ist; er hat dies getan, sobald er die Überzeugung gewonnen hatte, daß drüben die Wahr-

---

3, 453—496 (1904). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 502—508 (1905). E. Weinland, ibid. **2**, 440—442 (1907). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 340—345, 346—356 (1909). J. Wohlgemuth, ibid. **3**[I], 165—166 (1910).

1) H. Lüthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 498 (1904).

2) E. Pflüger und P. Junkersdorf, Pflügers Arch. **131**, 201 (1910).

heit war. So mögen denn die Epigonen die Härten und manches Unerfreuliche vergessen, ohne das es auch bei diesem Ringen nicht abgegangen ist und *Eduard Pflüger* als das ehren, was er für die Wissenschaft war: ein echter Wahrheitssucher.

Respirationsversuche.

Die Zuckerbildung aus Eiweiß ist aber, außer auf dem Wege von Fütterungsversuchen, auch noch auf einem anderen Wege erschlossen worden, nämlich auf demjenigen des Respirationsversuches. Es hat sich herausgestellt, daß, wenn nach vorausgegangenem Hunger reichliche Eiweißmengen verfüttert werden, zwar allenfalls aller Stickstoff der verbrauchten Proteine in den Ausgaben wieder zum Vorscheine kommen kann, ein Teil des Kohlenstoffes jedoch im Körper zurückbleibt. »Man hat hier nur die Wahl«, sagt *Max Cremer*, »wenn man nicht zu unbekannten und sonst nicht nachgewiesenen Anhäufungen seine Zuflucht nehmen will, diesen Kohlenstoff als Glykogen- oder als Fettkohlenstoff zu betrachten. Für denjenigen, der, wie ich, die Fettbildung, soweit sie rein synthetisch ist, nur über die Glukosestufe erfolgen läßt, sind die Versuche überhaupt für die Glukoneogenie beweisend.«

Kohlehydratneubildung in glykogenfreien Organen.

Selbst derjenige, dem alle diese Beobachtungen etwa nicht genügen sollten, wird die Tatsache der Glykogenneubildung beim hungernden Tiere nicht leugnen können. Man kann Kaninchen in einer mehrtägigen Hungerperiode durch Strychninkrämpfe vollständig glykogenfrei machen. Läßt man aber solche glykogenfreie Tiere weiter hungern und tötet sie erst zur Zeit der prämortalen Steigerung der Stickstoffausscheidung, (welche anzeigt, daß der Vorrat an Reservestoffen zu Ende gegangen ist und daß nunmehr die Eiweißbestände der Organe liquidiert werden müssen), so findet man die Tiere (nach *Rolly*)[1]) wieder glykogenhaltig: — offenbar weil ein Teil der mobilisierten Gewebsproteine in Zucker übergegangen ist. Ebenso erfolgt bei glykogenfreien Tieren eine Kohlehydratneubildung, wenn man durch ein infektiöses Fieber, (durch Impfung mit Bakterium coli hervorgerufen), einen vermehrten Eiweißzerfall auslöst[2]). Auch

1) Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 107 (1905).

2) C. Hirsch und Rolly (Med. Klinik, Leipzig), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78**, 380 (1903).

Pflüger hat darauf hingewiesen, daß es im allgemeinen durch einfachen Hunger nicht gelingt, den Körper glykogenfrei zu machen, da das Glykogen aus Stoffen, die keine Kohlehydrate sind, neugebildet wird[1]). *G. Embden*[2]) hat bei Durchblutung überlebender, glykogenfreier Hundelebern eine erhebliche Blutzuckerzunahme festgestellt, die auf Zuckervorstufen einerseits im Blute, andererseits in der Leber zurückzuführen ist und *M. Löwit*[3]) vermochte zu zeigen, daß die glykogenfreie Leber von Kalt- und Warmblütern unter passenden Bedingungen auch postmortal (bzw. im überlebenden Zustande) Zucker zu bilden vermag, (während analoge Versuche, eine postmortale Glykoneogenie mit Blut und anderen Organen nachzuweisen, negativ verlaufen ist). Es liegt sicherlich auch in diesen Fällen nahe, an eine Zuckerbildung aus eiweißartigen Substanzen zu denken, umsomehr als wir keinen Grund haben, die Existenz irgend welcher unbekannter hochmolekularer, von Glykogen verschiedener Kohlehydrate in der Leber anzunehmen.

Man könnte sich versucht fühlen, hier einige Befunde über Zuckerbildung bei der Autolyse unmittelbar anzureihen, so diejenigen von *Seegen* über Zuckerbildung aus Pepton in Leberstücken, sowie auch diejenigen von *Weinland*, der eine Zuckerbildung aus Eiweiß annimmt, die sich angeblich in einem Breie von Fliegenpuppen bei Sauerstoffzutritt vollziehen soll. Es muß jedoch ausdrücklich festgestellt werden, daß die ersterwähnten Befunde keinerlei Bestätigung gefunden haben[4]) und daß auch die Befunde *Weinlands*, meiner Meinung nach, erst mit verschiedentlich variierter Methodik wiederholt werden müssen, ehe man ihnen eine endgültige Deutung geben darf[5]).

Zuckerbildung aus verschiedenen Proteinen.

Man hat auf die Frage, wie sich verschiedene Eiweißkörper in Bezug auf die Zuckermenge, welche sie im Stoffwechsel

1) E. Pflüger, Pflügers Arch. **119**, 117 (1907).

2) G. Embden, Hofmeisters Beitr. **6**, 44 (1904). Biochem. Zeitschr. **6**, 66 (1904).

3) M. Löwit (Innsbruck), Pflügers Arch. **136**, 572 (1910).

4) Vgl. L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 108 (1902). E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **49**, 421, 466 (1907).

5) O. Krummacher und E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **52**, 273 (1909).

zu liefern imstande sind, verhalten, sehr viel Arbeit verwandt, ohne daß dabei, so weit ich sehe, viel anderes herausgekommen wäre, als die Tatsache, daß die in den Eiweißkörpern präformierte Kohlehydrat-(Glukosamin-)menge dabei sicherlich nicht ausschlaggebend ist. So haben auch kürzlich wiederum im Laboratorium *M. Cremer*s ausgeführte Versuche mit vergleichender Fleisch- und Kaseinfütterung (— das Kasein ist ein kohlehydratfreier Eiweißkörper —) beim Phloridzinhunde Unterschiede zugunsten des Kaseins ergeben[1]). Die Zuckermengen, welche aus Eiweiß entstehen können, sind (auf Grund der Ermittelungen der Relation D/N) sehr verschieden hoch geschätzt worden; man hat gelegentlich berechnet, daß nach Fleischgenuß die Hälfte der im Eiweiß enthaltenen Energie in Form von Zucker auftreten und in Form von Glykogen bis zum Verbrauche aufbewahrt werden kann. Man wird aber derartige Feststellungen vorderhand noch nicht als definitive betrachten dürfen[2]).

Nachdem wir uns also nunmehr über die Tatsache der Zuckerbildung aus Eiweiß als solcher klar geworden sind, können wir einen Schritt weiter gehen und uns die Frage vorlegen, welche Vorstellungen wir uns denn über den Chemismus dieses Vorganges bilden sollen.

Entstehung von Glukose aus Aminosäuren.

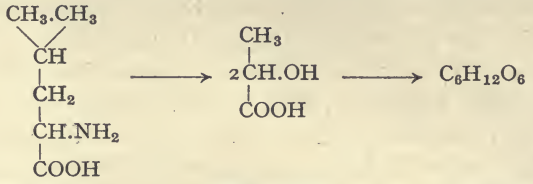
Man hat über den Mechanismus der Zuckerbildung aus Eiweiß in der Art Aufklärung zu erhalten gehofft, daß man einzelne Bausteine desselben, die Aminosäuren, pankreas- und phloridzindiabetischen Tieren beigebracht und ihren Einfluß auf Zuckerausscheidung und Glykogenbildung festgestellt hat. Derartige Untersuchungen (insbesondere diejenigen von *Röhmann*, *R. Cohn*, *Nebelthau*, *Neuberg* und *Langstein*, *Knopf*, *Halsey*, *Fr. Kraus*, *Embden* und *Salomon*, *Glässner* und *E. Pick*, *Graham Lusk*)[3]) haben dazu geführt, daß man die Zuckerbildung aus Aminosäuren, zum Mindesten aus Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure, nicht wohl bezweifeln kann. Die Vor-

1) P. Rohmer (Labor. M. Cremer), Zeitschr. f. Biol. **54**, 455 (1911).

2) Untersuchungen von Külz, Lusk, Halsey, Lüthje, Bendix, Berger, Lehmann, Schumann-Leclerc, Mohr, Falta, Therman, G. Müller u. a. **Literatur** bei P. Rohmer l. c.

3) **Literatur:** J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. **3**[1], 165—166 (1910).

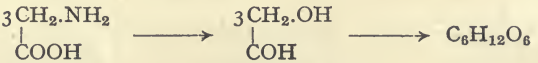
stellungen, die man sich über diesen Vorgang gebildet hat, sind durchaus hypothetischer Natur. Vielleicht verläuft die Zuckersynthese über die Bildung von Substanzen mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffen, denen man, wie dem Formaldehyd, dem Glykolaldehyd und der Milchsäure, die Fähigkeit einer direkten Zuckerbildung einigermaßen zumuten darf. Mir, für meine Person, ist z. B. eine Vorstellung, wie die, daß das Leucin zum Zwecke der Zuckersynthese in zwei Dreikohlenstoffkomplexe zerfällt[1]),



Leucin Milchsäure Glukose

jedenfalls sympathischer, als etwa die Idee einer »Streckung« der verzweigten Sechskohlenstoffkette des Leucins zum Zwecke ihrer Umformung in Zucker.

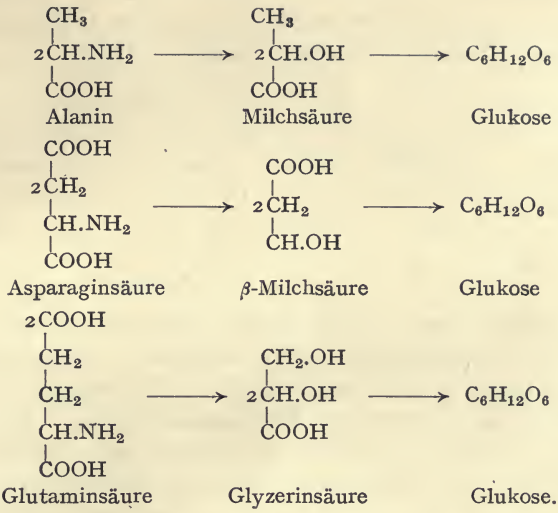
Ringer und *Graham Lusk*[2]) haben unter Anwendung einer zweckmäßigen Methodik bei Hunden eine sehr gleichmäßige Glukosurie erzeugt und, nachdem das Verhältnis D/N im Harne konstant geworden war, Aminosäuren verfüttert. Aus dem Ausmaße einer Mehrausscheidung an Zucker wurde nun erschlossen, daß das Glykokoll und Alanin vollständig in Zucker übergehen können, während von 4 Kohlenstoffatomen der Asparaginsäure und von 5 Kohlenstoffatomen der Glutaminsäure angeblich nur je 3 Atome als Material für die Zuckerbildung Verwendung finden[2]). Die nachfolgenden Schematisierungen genannter Autoren können sich vielleicht immerhin als Richtungslinien für weitere Forschungen nützlich erweisen:



Glykokoll Glykolaldehyd Glukose.

1) Vgl. L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. **3** I, 473 (1904).

2) A. J. Ringer und Graham Lusk (Cornell University, New York), Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 106 (1910); Journ. Amer. Chem. Soc. **32**, 671 (1910), zit n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 2348.



Zuckerbildung aus Fett.

Nachdem wir uns die Zuckerbildung aus Eiweiß, so gut es eben gehen mochte, zurechtgelegt haben, wenden wir nunmehr unsere Aufmerksamkeit dem schwierigen Probleme der Zuckerbildung aus Fett zu.

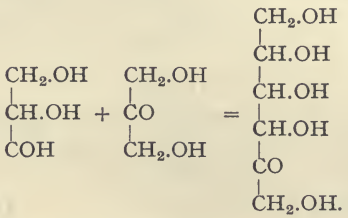
Machen wir uns zunächst klar, daß es sich hier nicht um ein, sondern um zwei Probleme handelt: da sich ja die Fette aus zweierlei Komponenten (Glyzerin und hohen Fettsäuren) zusammensetzen, werden wir die Zuckerbildung aus Glyzerin und diejenige aus hohen Fettsäuren scharf auseinander halten müssen.

Zuckerbildung aus Glyzerin.

Was den ersteren Punkt betrifft, kann ich mich sehr kurz fassen. Zahlreiche Versuche, bei denen Glyzerin diabetischen Menschen und Tieren beigebracht worden ist, lassen gar keinen Zweifel darüber bestehen, daß dieses ein unmittelbarer Zucker- und Glykogenbildner ist[1]). Wir werden uns über diese Tatsache auch sicherlich nicht weiter wundern, wenn wir uns daran erinnern, daß *Emil Fischer* durch Kondensation der Glyzerosen,

1) Van Deen, Luchsinger, Weiß, Salomon, Külz, Frerichs, Cremer, Lüthje; **Literatur über Zuckerbildung aus Glyzerin:** M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 888—890 (1902). J. Wohlgemuth, ibid. **3**[I], 167 (1910).

welche durch einfache Bromoxydation aus dem Glyzerin hervorgehen, direkt Zucker (i-Fruktose) erhalten hat[1]):



Der Umstand jedoch, daß das Glyzerin nur einen geringen Anteil (etwa ein Zehntel) des Fettmoleküles ausmacht, läßt uns aber sofort erkennen, daß nicht hier, sondern bei der Frage der Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren[2]) der Schwerpunkt des ganzen Problemes liegt. Versuchen wir nunmehr, uns klarzumachen, wie die Beweisgründe beschaffen sind, welche für die Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren ins Feld geführt worden sind.

Seegens Versuche.

Seegens Vorstellungen von einem mächtigen Zuckerstrome, der, aus zerfallenem Eiweiße und Fett stammend, sich aus den Lebervenen ergießt und den Körper berieselt, vermochten der Kritik ebensowenig standzuhalten, wie seine (von *Weiß* gestützten) Behauptungen einer autolytischen Zuckerneubildung in mit Fett und Seifen digerierten Leberstücken[3]). Alle diese Dinge gehören der Vergangenheit an.

Respiratorischer Quotient beim Diabetes.

Man hat nun ferner die Zuckerbildung aus Fett aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten bei Diabetikern erschließen wollen. Bekanntlich ist der respiratorische Quotient, also die Relation zwischen ausgeschiedener Kohlensäure und aufgenommenem Sauerstoff), wenn ausschließlich Kohlehydrate

---

1) Ohne Berücksichtigung der sterischen Konfiguration geschrieben.

2) **Literatur über Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren:** M. Cremer, Ergebn. d. Physiol. **1**, 888—895 (1902). A. Magnus-Levy, Noordens Handb. **1**, 178—181 (1906); Handb. d. Biochem. **4**[I], 345—346 (1909).

3) A. Montuori, Ber. d. Akad. Neapel 1895, zit. Handb. d. Biochem. **3**[I], 167 (1910). M. Jacoby (Laborat. Salkowski), Virchows Arch. **157**, 255 (1897). E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 303 (1904).

zur Verbrennung gelangen, $\frac{CO_2}{O} = 1$, da die Zuckerarten H und O in demselben Verhältnisse enthalten, wie das Wasser, also kein Sauerstoff verbraucht werden muß, um Wasserstoff zu Wasser zu oxydieren. Da dies nun bei Verbrennung der (sehr sauerstoffarmen) Fette in großem Ausmaße geschieht, sinkt der respiratorische Quotient auf 0,7 herab, wenn im Wesentlichen Fett verbrannt wird; jener Anteil des aufgenommenen Sauerstoffes, der dazu verwandt wird, um H zu Wasser zu oxydieren, kommt eben nicht als CO_2 zum Vorscheine. Bei Eiweißverbrennung stellt sich der Quotient etwa auf einen Wert von 0,8 ein. Was wäre nun aber zu erwarten, wenn im diabetischen Organismus eine Umwandlung hoher Fettsäuren in Zucker erfolgt und dieser als solcher ausgeschieden wird? Da dabei zahlreiche CH_2-Komplexe in CH . OH umgeformt werden müssen, wird viel Sauerstoff verbraucht werden und da der neugebildete Zucker nicht verbrannt, sondern ausgeschieden wird, entspricht dieser Sauerstoffaufnahme keinerlei Kohlensäureabgabe. Es ist klar, daß dies in einem starken Absinken des respiratorischen Quotienten zum Ausdrucke kommen muß. *Magnus-Levy* hat berechnet, daß der respiratorische Quotient unter diesen Umständen bis auf 0,6 oder darunter absinken müßte; er fand aber auch beim schweren Diabetiker wesentlich höhere Werte, während *Pflüger* auf Grund derselben Beobachtungen, jedoch anderer Rechnungsannahmen, für den schweren Diabetiker tatsächlich einen Quotienten von ungefähr 0,6 herauskalkuliert hat und damit das Fett als Quelle des Zuckers sichergestellt zu haben glaubte[1]). Leider wird man zugeben müssen, daß die Elemente, welche derartigen Berechnungen zugrunde gelegt werden, eben noch nicht mit so großer Sicherheit festgestellt sind, um die Präzision eines physikalischen Experimentes für dergleichen in Anspruch nehmen zu dürfen.

Zuckerstickstoffquotient.

Weitere Beweisgründe für die Zuckerbildung aus Fett sind aus Beobachtungen über den Zuckerstickstoffquotienten D/N hergeleitet worden. In manchen Fällen von schwerem Diabetes beim Menschen und Tiere hat man eine (im Vergleiche zur

1) A. Magnus-Levy, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin, 1. März 1904. Zentralbl. f. Physiol. **18**, 373 (1904). Zeitschr. f. klin. Med. **56**, 83 (1905); vgl. dort die **Literatur**. E. Pflüger, Pflügers Arch. **108**, 473 (1905).

Stickstoffausscheidung) so große Zuckermenge im Harne gefunden, daß der Eiweißzerfall nicht ausreichend schien, um die Zuckerbildung zu erklären und man sich genötigt glaubte, zu der Annahme einer Zuckerbildung aus Fett seine Zuflucht zu nehmen[1]). Die Möglichkeit, daß diese Erklärungsweise zutrifft, kann nicht wohl geleugnet werden. Als vollgültiger Beweis können diese Beobachtungen aber schwerlich anerkannt werden[2]), schon darum nicht, weil derartigen Schlußfolgerungen die stillschweigende Voraussetzung zugrunde liegt, daß die jeweilig beobachtete Stickstoffausscheidung unter allen Umständen ein richtiges Maß für den Eiweißzerfall im Organismus abgibt. Nun hat aber *O. Löwi*[3]) auf den wichtigen Umstand aufmerksam gemacht, daß diese Voraussetzung durchaus nicht immer zutrifft: es kann zu Zeiten eine Stickstoffretention im Organismus stattfinden, derart, daß der Eiweißzerfall in Wirklichkeit ein größerer ist, als die gleichzeitige Stickstoffausscheidung glauben macht.

Fettverarmung von Phloridzintieren.

Auch die Beobachtung von *Kolisch*, daß chronisch mit Phloridzin vergiftete weiße Mäuse (nach der Analyse von Kontrolltieren zu schließen) eine weitgehende Fettverarmung aufwiesen[4]), ist sicherlich interessant, aber keineswegs eindeutig.

Einfluß der Zufuhr hoher Fettsäuren auf die Zuckerausscheidung.

Man könnte nun etwa meinen, das einfachste und direkteste Mittel, um die Frage der Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren zu erledigen, wäre die Feststellung, ob die reichliche Zufuhr dieser letzteren beim diabetischen Individuum die Zuckerausscheidung vermehrt. Bei der großen Mehrzahl einschlägiger Beobachtungen ist nun nicht nur eine solche Vermehrung tatsächlich vermißt worden, sondern man hat auch vielfach eine Herabdrückung der Zuckerausscheidung nach Fettsäuregaben bemerkt und etwa in

---

1) Beobachtungen von Rumpf, Lüthje, Hartogh und Schumm, Rosenquist, Mohr, Hesse, Junkersdorf [Pflügers Arch. **137**, 269 (1910)] sowie der v. Noordenschen Schule.

2) Vgl. die Kritik derselben von F. v. Müller, Landergren und Magnus-Levy: Literatur: A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. 2. Aufl. **1**, 178 (1906) und Handb. d. Biochem. **4**[I], 345 (1909).

3) O. Löwi (Labor. von H. H. Meyer, Marburg), Arch. f. exper. Pathol. **47**, 68 (1902).

4) Kolisch, Wiener klinische Wochenschr. **19**, 559 (1906).

dem Sinne gedeutet, daß diese letzteren durch ihre Verbrennung das Eiweiß vor Zerfall schützen und so die Zuckerbildung aus Eiweiß herabsetzen[1]). Man würde aber wiederum fehlgehen, wenn man derartige negative Befunde als einen vollwertigen Beweis gegen die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren ansehen wollte. Ich möchte hier die Deutung anführen, die *A. Magnus-Levy*[2]), dessen von klarer Sachlichkeit durchdrungene Untersuchungen die Stoffwechselphysiologie nach mannigfacher Richtung hin wesentlich gefördert haben, diesen Dingen gibt: »Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei wechselnder Eiweißzufuhr, wo tatsächlich jede Eiweißzulage eine entsprechende Zunahme des Eiweißumsatzes herbeiführt, steigert die größte Fettzulage den Fettumsatz nur wenig. Das Fett verdrängt eben nicht andere Nahrungsstoffe aus dem Stoffwechsel. Es ersetzt beim hungernden Tier nur das vorher verbrannte Körperfett, verbrennt an seiner Stelle. Ein Überschuß wird fast im ganzen Betrage angesetzt, ohne den Stoffwechsel wesentlich zu erhöhen . . . . . Wir können die hier geschilderte Darlegung auch dahin umschreiben, daß das Fett, als passivster aller Nährstoffe, immer erst nach allen anderen, dem Eiweiß, den Kohlehydraten und dem Alkohol sich an der Verbrennung beteiligt und nur insoweit, als das Bedürfnis durch jene anderen Stoffe nicht gedeckt ist. Man kann unter sonst gleichen Verhältnissen wohl durch Zulage der anderen drei Nährstoffe deren Beteiligung am Stoffwechsel erzwingen; beim Fett ist das aber unmöglich. Eine höhere Fettverbrennung tritt beim diabetischen Tier, das nur von Eiweiß und Fett lebt, nur dann ein, wenn Eiweiß entzogen wird. Da nun eine etwaige Abnahme des Eiweißumsatzes von einer Zuckerabnahme gefolgt ist, so würde eine etwaige Zunahme der Zuckerausscheidung infolge der erhöhten Fettverbrennung vollkommen verdeckt werden.«

Es sei übrigens erwähnt, daß gelegentlich, (so bei einem auf der

1) L. Mohr (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **2**, 463, 481 (1906). E. Pflüger, Pflügers Arch. **108**, 115 (1905). S. Bondi und E. Rudinger, Wiener klin. Wochenschr. **19**, 1029 (1906). F. Maignon, Journ. de Physiol. **10**, 866 (1908); vgl. dort die ältere Literatur.

2) A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 343—344 (1909).

Klinik *v. Noorden*[1]) beobachteten Falle von schwerstem Diabetes) nach Zufuhr großer Fettmengen eine enorme Zuckerausscheidung bemerkt worden ist, wobei der Zuckerstickstoffquotient D/N bis zu der exorbitanten Höhe von 10 emporschnellen konnte. So gelangt denn auch *Falta* bei seinen verdienstvollen Bemühungen, die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus zu ergründen, zu der Schlußfolgerung, daß viele Tatsachen aus der Pathologie des Stoffwechsels ohne die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett jeder Erklärung trotzen und daß das Material, welches zugunsten einer solchen spricht, durch seine und seiner Mitarbeiter Untersuchungen eine wesentliche Vermehrung erfahren hat[2]).

Es liegt also die Frage der Zuckerbildung aus Fett gegenwärtig ungefähr so, daß eine solche weder mit Sicherheit bewiesen, noch aber widerlegt oder auch nur unwahrscheinlich geworden ist. *Magnus-Levy*[3]) betont sehr mit Recht, daß der Körper, wie aus allen Versuchen beim spontanen und experimentellen Diabetes hervorgeht, ein unabweisbares Bedürfnis nach Kohlehydraten besitzt, das er unter allen Umständen zu decken versucht. Dabei kommen in erster Linie die Kohlehydratbestände des Organismus in Frage; in zweiter Linie kommt die Zuckerbildung aus Eiweiß und erst in dritter Linie auch eventuell eine solche aus Fett in Betracht. Stellt man sich aber überhaupt auf den Standpunkt, (— und ein solcher hat ja zweifellos manches für sich —) daß der Organismus seine energetischen Leistungen (gewissermaßen seine Barzahlungen) nur in der Währung der Kohlehydrate leisten kann, so ist damit die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett auch stillschweigend ausgesprochen; denn daß bei der Arbeitsleistung des hungernden Organismus seine Fettbestände liquidiert werden, daß ein lange Zeit fiebernder Mensch ebensowohl wie eine winterschlafendes Murmeltier seine Energieleistungen sicherlich zum großen

1) S. Bernstein, C. Bolaffio, v. Westenrijk (Klinik v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **66**, H. 5/6 (1908); vgl. auch W. Falta und A. Gigon, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 326 (1908).

2) W. Falta (Klinik v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. **66**, S. A. p. 7 (1908).

3) A. Magnus-Levy, Noordens Handb. II. Aufl. **1**, 179 (1906).

Teile auf Kosten seines Körperfettes bestreitet, kann nicht wohl bezweifelt werden. Falls also in derartigen Fällen wirklich nur der Zucker bei seiner Verbrennung die unmittelbare Quelle mechanischer und thermischer Energie bilden sollte, so müßte dieser Zucker sicherlich zum großen Teile aus dem Fette stammen. Das Problem der Zuckerbildung aus Fett fällt also gewissermaßen mit demjenigen der Energiequellen des Organismus zusammen und man wird dem letzterwähnten Argumente seine Anerkennung versagen müssen, wenn man sich der *Zuntz*schen Auffassung (s. Bd. I, S. 159) der dynamischen Gleichwertigkeit der drei Hauptnährstoffgruppen anschließt.

Daß in der Pflanze bei der Keimung ölreicher Samen (wo die in den Kotyledonen und im Endosperm enthaltenen Reservestoffe das Material für das Wachstum der Keimpflanze liefern) eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat in größtem Maße stattfindet, unterliegt keinem Zweifel. Bildet doch das aus den Reservestoffbehältern verschwindende Fett im wesentlichen das Material, aus dem sich die Zellwände der jungen Pflanzen aufbauen. Es geht aber eben nicht ohne weiteres an, Befunde aus der Pflanzenphysiologie auf den tierischen Stoffwechsel zu übertragen[1]).

1) **Literatur über Verhalten des Fettes bei der Keimung ölhaltiger Samen:** O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. 4, 430 (1903).

XXXVI. Vorlesung.

Pankreasdiabetes. — Menschlicher Diabetes.

Pankreasdiabetes.

Die vorausgegangenen Vorlesungen haben Sie über die Fundamente der Lehre vom Kohlehydratstoffwechsel soweit orientiert, daß wir uns nunmehr an eines der interessantesten, aber auch allerschwierigsten Probleme der Stoffwechsellehre heranwagen können: an den Pankreasdiabetes.

Im Werdegange der Wissenschaften, gerade so wie im Leben der Menschen gibt es Perioden, wo aller guter Wille und das redlichste Bemühen nicht ausreicht, um einen entscheidenden und ausgiebigen Fortschritt zu ermöglichen; schlimme Zeiten, wo Tüchtigkeit einen guten Teil der ihr innewohnenden Energie darauf verwenden muß, um nicht in mutlose Untätigkeit zu versinken. Dann aber, mit einem Male, tritt ein neues Ereignis ein, welches die Sachlage ändert und Hindernisse beseitigt, welche sich der freien Entfaltung längst angehäufter latenter Energie entgegengestellt haben. Und nun beginnt eine Periode gesteigerter, fieberhafter Tätigkeit, welche alles das nachzuholen strebt, was in dumpfen Zeiten der Stagnation etwa versäumt worden ist.

Entdeckung des Pankreasdiabetes.

Ein derartiges befreiendes Ereignis im Entwicklungsgange der Stoffwechsellehre ist es nun gewesen, als im Jahre 1889 *Oskar Minkowski* und *Josef v. Mering* im Laboratorium *Naunyns* in Straßburg den Pankreasdiabetes[1]) entdeckt haben.

Gleichzeitig und unabhängig von den genannten Autoren hat auch *N. de Dominici* in Neapel die Tatsache des Pankreasdiabetes festgestellt, (— wie denn das sonderbare Gesetz der Duplizität

---

1) **Literatur über Pankreasdiabetes:** O. Minkowski, Ergebn. d. Pathol. **1,** 69 (1896). C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. II. Aufl. **2,** 38—43 (1907). A. Biedl, Innere Sekretion, S. 375—399 (1910).

der Fälle auch in der Physiologie öfters in Erscheinung tritt, offenbar deshalb, weil eine Entdeckung eben erst dann gemacht werden kann, wenn die Zeit für sie reif geworden ist und sie gewissermaßen in der Luft liegt —).

Wenngleich ich widerstrebend bekennen muß, (— Sie würden es übrigens auch ohne mein Bekenntnis nur allzubald merken —), daß wir auch heute noch, nachdem fast ein Vierteljahrhundert über diese Entdeckung hinweggegangen ist, nicht imstande sind, eine befriedigende Erklärung für das Wesen des Pankreasdiabetes zu geben, ist es doch unverkennbar, welch' befruchtenden Einfluß allein schon die Möglichkeit, eine dem Diabetes mellitus des Menschen analoge Stoffwechselanomalie künstlich zu erzeugen, auf die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels geübt hat.

Zweizeitige Pankreasexstirpation.

Bekanntlich ist die Exstirpation der ganzen Bauchspeicheldrüse erforderlich, um einen typischen Pankreasdiabetes auszulösen und genügt die Erhaltung eines geringen Teiles der Drüse, um diese Stoffwechselstörung zu verhindern. Wird der Hauptanteil der Drüse exstirpiert und der Rest subkutan verlagert, so bleibt der Diabetes aus, um mit allen seinen Symptomen sogleich einzusetzen, wenn das verlagerte Drüsenstück nachträglich entfernt worden ist. Der Umstand nun, daß man in diesem Falle einen Diabetes schwerster Art durch einen geringfügigen Eingriff auszulösen vermag, der nur wenige Minuten dauert, bei welchem die Bauchhöhle gar nicht eröffnet wird und bei dem von einer Reizwirkung auf das peritoneale Nervensystem gar keine Rede sein kann, beseitigt, wie *Minkowski*[1]) mit Recht betont, alle Einwände gegen einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem Diabetes und dem Ausfalle der Pankreasfunktion. Ein derartiger zweizeitiger Vorgang erleichtert auch, wie *Hédon*[2]) neuerdings betont, den an sich technisch nicht unschwierigen Eingriff der Pankreasexstirpation beim Hunde ganz wesentlich. Man geht dabei am besten derart vor, daß man zunächst nur den gastrosplenischen Anteil der Drüse exstirpiert und den unteren Schwanz-

1) O. Minkowski, Pflügers Arch. **111**, 13 (1906).

2) E. Hédon (Montpellier), Arch. intern. de Physiol. **10**, 350 (1911); vgl. dort die **Literatur.**

anteil derselben mit seinem Gefäßnervenstiele unter die Haut transplantiert, um ihn erst einige Zeit später, nach erfolgter Einheilung, zu entfernen. Sehr wichtig für das Gelingen der Operation scheint die Art der Loslösung des Pankreaskopfes von der Wand des Duodenums zu sein. *Hédon* empfiehlt dringend, dieselbe so vorzunehmen, daß man die Drüse von der Darmwand losreißt und diese letztere curettiert; man erspart so eine langwierige Blutstillung durch Ligaturen, erzielt eine vollkommenere Exstirpation und vermeidet, was die Hauptsache ist, eine Darmnekrose.

Man erzielt so in ganz konstanter Weise einen schweren Diabetes, der nach der totalen Exstirpation einsetzt und bis zu dem (nach 2—4 Wochen erfolgenden) Tode des Versuchstieres andauert. Ein solcher Diabetes geht in typischer Weise mit den Symptomen einer Hyperglykämie, Polyphagie, Polydypsie, Polyurie, Abmagerung und Azidose einher. Nach partieller Pankreasexstirpation kann sich ein abgeschwächter Diabetes von auf viele Monate ausgedehnter Dauer herausbilden, der, wenn hinterher die Totalexstirpation vollzogen wird, alsbald in den schweren Typus umschlägt. Auch durch Transplantation von Pankreasgewebe in die Milz[1]) ist es gelungen, die Lebensdauer eines pankreasdiabetischen Hundes erheblich zu verlängern.

Die Behauptung von *Chauveau* und *Kaufmann*, derzufolge der Erfolg der Pankreasexstirpation angeblich nach Durchschneidung des Halsmarkes ausbleiben sollte, hat sich nicht bestätigt. Auch wenn dieser Eingriff überdies mit einer Durchschneidung der Vagi und Sympathici kombiniert, der Einfluß zerebraler Zentren also gänzlich ausgeschaltet wird, tritt (nach *Hédon*) die Glukosurie ein[2]).

Funktion der Langerhansschen Inseln.

Einen außerordentlich großen Umfang nehmen in der Literatur die Versuche darüber ein, ob die mit dem Kohlehydratstoffwechsel zusammenhängende Funktion des Pankreas an das sezernierende Drüsenparenchym oder an die »*Langerhans*schen Inseln« geknüpft sei.

---

1) Martina, zit. n. Jacoby, Einführung in die experimentelle Therapie S. 136 (1910).

2) E. Hédon (Montpellier), Arch. intern. de Physiol. **11**, 195 (1911).

So rechnet z. B. *A. Kohn* die *Langerhans*schen Inseln (zusammen mit der Nebenschilddrüse, dem epithelialen Teile der Hypophyse und der Nebennierenrinde) zu den Drüsen ohne Ausführungsgang und ohne Drüsenlumen.

Es mag hier genügen, darauf hinzuweisen, daß *U. Lombroso* nach Sichtung des gesamten (aus Versuchen mit Unterbindung der Drüsenausführungsgänge und künstlicher Verödung des Parenchyms sowie aus pathologischen und vergleichend-anatomischen Befunden gewonnenen) Beobachtungsmateriales in einer Monographie zu der Schlußfolgerung gelangt, daß beide epitheliale Gewebe des Pankreas, sowohl die Acini, als die Inseln, an der innersekretorischen Funktion teilnehmen. »Was auch immer künftig über die wahre Funktion der *Langerhans*schen Inseln entdeckt werden mag,« sagt ferner *Swale Vincent* in einer neuen kritischen Zusammenfassung, »ihre innige anatomische Verwandtschaft mit den zymogenen Tubuli, die zahlreichen Übergangsformen in allen Wirbeltiergruppen und die Umwandlung von Alveolen in Inseln und umgekehrt scheinen endgültig zu beweisen, daß die Inseln nicht Organe sui generis sind, sondern ein integrierender Bestandteil des gewöhnlichen Pankreasgewebes. Ob die temporäre Modifikation zu Inselgewebe einer besonderen Spezialisierung der Funktion entspricht, hierfür sind die Beweise gegenwärtig nicht entscheidend.« Meines Erachtens kann auf Grund der neuen Untersuchungen *Weichselbaums* (s. u.) nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die anatomische Ursache des Diabetes in Veränderungen der Inseln zu suchen ist.

Duodenaldiabetes.

Pflüger hat vor einigen Jahren die Beobachtung, daß die Durchtrennung der nervösen, im Mesenterium verlaufenden Verbindungen zwischen Duodenum und Pankreas bei Fröschen unter Umständen eine Glukosurie hervorrufen kann, zum Anlaß genommen, um die Existenz eines Pankreasdiabetes in Zweifel zu ziehen und demselben einen »Duodenaldiabetes« gegenüberzustellen. Die ganze sich daran anschließende Diskussion hat sich als wenig fruchtbar erwiesen. Auch war sie, im Grunde genommen, herzlich überflüssig, da die vorerwähnten Beobachtungen *Min-*

1) U. Lombroso, Ergebn. d. Physiol. **9**, 1—89 (1910).
2) Swale Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 489—495 (1910).

*kowski*s und seiner unzähligen Nachfolger[1]) an sich eindeutig waren. Es ist also abermals gezeigt worden, daß auch ein von seinen nervösen Verbindungen gänzlich losgelöster Pankreasabschnitt genügt, um das Auftreten einer Glukosurie zu hindern. Man kann einem Hunde, dem ein Pankreasrest unter die Haut verlagert worden ist, wie schon *Minkowski* gezeigt hat, das ganze Duodenum exstirpieren, ohne daß ein Diabetes eintritt; wird dann hinterher der Pankreasrest beseitigt, so stellt sich ein solcher ein. Es ist also, genau genommen, bei dem ganzen, mit dem schweren Geschütze der Autorität in Szene gesetzten und zwischen hervorragenden Strategen ausgefochtenen Feldzuge nichts weiter herausgekommen, als eine neuerliche Bestätigung der längst bekannten Tatsache, daß nervöse Reize der verschiedensten Art (z. B. Verätzung des Duodenums oder Ileums, Nikotineinspritzung in den Magen, Abkühlung), die Leber zur Ausschüttung ihrer Kohlehydratbestände zu veranlassen und unter Umständen Glukosurie zu erzeugen vermögen[2]).

Die Tatsache des Pankreasdiabetes ist nicht nur für zahlreiche Säugetiere, sondern auch für Vögel, Schildkröten, Frösche und Fische sichergestellt worden; auch dort, wo es zu keiner richtigen Glukosurie kam, (wie bei manchen Vögeln und bei Haifischen), ließ sich zum mindesten eine deutliche Hyperglykämie nachweisen[3]).

1) Lépine, Hédon, Gley, Thiroloix, Caparelli, Harley, Schabad, Cavazzani, Sandmeyer, Selig, Rumboldt u. a., vgl. die Literatur bei A. Biedl l. c.; vgl. auch E. Hédon, Journ. de Physiol. **14**, 907 (1912).

2) E. Pflüger, Pflügers Arch. **106**, 181 (1905); **118**, 265, 267 (1907); **119**, 227, 297 (1907); **122**, 267 (1908); **123**, 323 (1908); **124**, 1, 529, 632 (1908); **128**, 125 (1909). R. Gaultier, C. R. Soc. de Biol. **64**, 826 (1908). A. Herlitzka, Pflügers Arch. **123**, 331 (1908). M. Löwit, Arch. f. exper. Pathol. **62**, 47 (1908). U. Lombroso, Arch. di farmac. **9**, 146, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 811 (1910). O. Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. **58**, 271 (1908). S. Rosenberg (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **18**, 956 (1909). Pflügers Arch. **12**, 358 (1909). H. Eichler und H. Silbergleit, Berliner klin. Wochenschr. **1908**, 1172. E. Tscherniachowski, Zeitschr. f. Biol. **53**, 1 (1909). A. Visintini (Pavia), Med. Klin. **1908**, 1613. E. Zack, Wiener klinische Wochenschr. **1908**, 82.

3) W. Kausch (Klin. Naunyn), Arch. f. exper. Pathol. **37**, 274 (1896). M. Löwit (Innsbruck), ibid. **62**, 47 (1909). V. Diamara (Siena), Arch. ital. de Biol. **55**, 94 (1911); vgl. dort die Literatur.

Hinsichtlich der Existenz des Pankreasdiabetes als solchen erscheinen also alle Zweifel ausgeschlossen.

Gehen wir aber nunmehr weiter und legen wir uns die Frage vor, ob sich die Anwesenheit eines den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussenden inneren Sekretes im Blute irgendwie direkt nachweisen läßt.

Gelangt das innere Pankreassekret mit der Ductuslymphe in das Blut?

Ich möchte hier zunächst eine interessante, von *Biedl*[1]) beobachtete Tatsache erwähnen, daß sich nämlich bei Hunden, denen der Ductus thoracicus unterbunden oder durch eine Fistel eröffnet worden ist, in der Mehrzahl der Fälle Glukosurie einstellt. Diese Tatsache ist im *Gottlieb*schen Laboratorium[2]) bestätigt und andererseits auch durch klinische Beobachtungen über die nicht seltene Kombination von Chylurie mit Glukosurie ergänzt worden[3]). Es wäre nun sicherlich sehr verlockend, diese Beobachtungen derart zu deuten, daß die Ductuslymphe einen aus dem Pankreas stammenden Sekretstoff dem Blute zuleitet, dessen Ausschaltung die Glukosurie herbeiführt; es läßt sich aber vorderhand nicht ausschließen, ob diese letztere nicht in derartigen Fällen auf ganz anderem Wege (etwa durch nervöse Reize u. dgl.) ausgelöst wird.

Bluttransfusion und Parabiose.

Es liegt übrigens zum mindesten ebenso nahe, anzunehmen, daß das »innere Sekret« des Pankreas nicht indirekt auf dem Lymphwege, vielmehr direkt auf dem Blutwege in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Zwar hat das Blut der Pankreasvene keinen Einfluß auf die Zuckerausscheidung eines pankreaslosen Hundes gezeigt[4]). Als aber *Hédon* einen pankreaslosen, diabetischen und einen normalen Hund durch eine Anastomose ihrer Carotiden verband und durch eine »Transfusion carotidenne croisée« eine gründliche Vermischung des Blutes beider Tiere herbeiführte, stellte sich bei dem normalen Tiere nur eine ganz vorübergehende Glukosurie ein, während bei dem pankreo-

1) A. Biedl, Zentralbl. f. Physiol. **1898**, 624. Biedl und Th. Offer (Labor. R. Paltauf), Wiener klin. Wochenschr. **1907**, 1530.

2) J. L. Tuckett, Journ. of Physiol. **41**, 88 (1910).

3) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin Med. **66**, 482 (1908); **67**, 524 (1909).

4) A. Alexander und R. Ehrmann (Exp. biol. Abt. Pathol. Inst. Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 367 (1909).

priven Hunde (bei genügend langer Fortsetzung des Versuches) die Glukosurie unter Umständen verschwand, um nach Trennung der Carotidenvereinigung wieder in Erscheinung zu treten[1]). Nun sind allerdings diese Befunde weder konstant, noch durchaus beweisend, weil sich eine Verminderung der Nierensekretion bei denselben geltend macht. In glücklicher Weise hat aber *Forschbach* auf der Klinik *Minkowskis* die Bedingungen einer Blutmischung durch ein kühnes Experiment verwirklicht, indem er einen normalen und einen pankreasdiabetischen Hund auf chirurgischem Wege zu einem parabiotischen Doppeltiere vereinigte. Es kommt nicht nur zu einem Absinken und zeitweiligen Aussetzen der Glukosurie bei dem pankreasdiabetischen Individuum, »sondern das Verhalten der Tiere, das sich kaum von dem Gesunden unterscheidet, das Fehlen der Kachexie lassen darauf schließen, daß die diabetische Stoffwechselstörung an ihrer Wurzel angegriffen ist«[2]). Im Grunde genommen ist es ja übrigens leicht verständlich, daß in einem solchen Doppeltiere das Pankreas des normalen Individuums mit seiner innersekretorischen Funktion auch dem pankreaslosen Gesellen zur Verfügung steht, derart, daß die Ausfallserscheinungen sich eben gar nicht einzustellen brauchen. Nach *Carlson* scheint bei graviden Individuen das innere Sekret des Pankreas vom Foetus in das Blut der Mutter übergehen zu können[3]).

Glykogenbildung, diastatisches Vermögen und Zuckerbildung aus kohlehydratfreiem Materiale in der pankreasdiabetischen Leber.

Nach vollkommener Pankreasexstirpation ist in der Hundeleber nach einiger Zeit stets eine hochgradige Glykogenverarmung nachweisbar. Die Muskeln, vor allem aber der Herzmuskel, halten, wie immer, so auch hier, ihren Glykogenbestand hartnäckiger fest, als die Leber. Im Gegensatze zu dieser Glykogenverarmung der großen Depots sehen wir nach *Ehrlich* eine auffallende Glykogeninfiltration der Leukozyten, welche

1) E. Hédon (Montpellier), C. R. Soc. de Biol. **66**, 699 (1909); **67**, 792 (1909); **68**, 341 (1910); **72**, 584 (1912). Revue de méd. **30**, 617 (1910).

2) J. Forschbach (Klin. Minkowski, Greifswald), Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 910. Arch. f. exper. Pathol. **60**, 131 (1909); vgl. auch E. Pflüger **124**, 633 (1908).

3) A. J. Carlson and F. M. Drennan (Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **28**, 391 (1912).

offenbar als eine durch Zuckeranreicherung des Blutserums verursachte Kohlehydratmästung derselben gedeutet werden muß. Angesichts der dominierenden Stellung, welche der Leber in Bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel zukommt, lag es nun sicherlich recht nahe, das Wesen des Pankreasdiabetes mit einer das Glykogen betreffenden Funktionsstörung der Leber in Zusammenhang bringen zu wollen.

Was hat es nun mit der Unfähigkeit der Leber pankreasdiabetischer Individuen, das Glykogen festzuhalten (— *Naunyn* hat dafür das Schlagwort Dyszooamylie geprägt —) in Wirklichkeit für ein Bewandtnis? Da ist nun vor allem zu bemerken, daß sich die Dyszooamylie nur auf die Dextrose, nicht aber auf die Lävulose bezieht, da, wie *Minkowski* gezeigt hat, die Glykogenbildung aus letzterer auch beim schwersten Pankreasdiabetes ungestört vor sich gehen kann. Nach *J. de Meyer*s[1]) Untersuchungen soll eine überlebende, pankreasdiabetische Hundeleber sich befähigt erweisen, Glykogen zu speichern, wenn der zirkulierenden Flüssigkeit Pankreasextrakt hinzugefügt wird. Von einem absoluten Unvermögen der Leber pankreasdiabetischer Individuen, Glykogen zu bilden, kann aber überhaupt nicht wohl die Rede sein, da *Nishi*[2]) (bei einer auf Anregung *O. Löwi*s ausgeführten Untersuchung) zu zeigen vermochte, daß sich bei pankreasdiabetischen Schildkröten die Bildung von Glykogen bei Durchleitung einer Ringer-Glukose-Lösung durch die Leber in gleichem Ausmaße vollzieht, wie bei normalen Schildkröten. So einfach liegen die Dinge also nicht.

Nun könnte sich aber die Sache vielleicht auch so verhalten, daß zwar die Leber beim Pankreasdiabetes nicht an sich unfähig ist, Glykogen zu bilden, daß aber eine verstärkte Tätigkeit der diastatischen Leberfermente (welche im normalen Zustande durch das innere Sekret des Pankreas gebührend im Zaune gehalten werden) eine Glykogenspeicherung unmöglich macht. Nun scheint nach Pankreasexstirpation der Diastase-

1) J. de Meyer (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. intern. de Physiol. **9**, 1 (1910).

2) M. Nishi (Pharmakol. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **62**, 170 (1910).

gehalt des Blutes eine Abnahme zu erfahren[1]). Behauptungen, denen zufolge das diastatische Vermögen der diabetischen Leber gesteigert sein sollte[2]), stehen andere durchaus negative Befunde gegenüber[3]). Damit kommt man also nicht weiter.

Es ist *Pflüger* aufgefallen, daß bei pankreasdiabetischen Hunden, die stark abgemagert waren und ihre Fettbestände größtenteils eingebüßt hatten, die Leber im Gegensatze zu anderen Organen, stark an Gewicht zugenommen hatte. Es deutet dies darauf hin, daß die Leberfunktion hier nicht etwa in den Hintergrund tritt, daß dieses Organ vielmehr gerade bei der Produktion der großen, im Harne auftretenden Zuckermengen aus kohlehydratfreiem Materiale abnorm in Anspruch genommen wird. Nebenbei bemerkt, erwies sich jedoch in *Embdens* Laboratorium die Zuckerneubildung in der künstlich durchbluteten nahezu glykogenfreien Leber pankreasloser Hunde nicht größer, als etwa in dem durch Arbeit oder Strychninkrämpfe von Glykogen befreiten Organe[4]).

Einstweilen bietet also weder die Glykogenbildung in der Leber, noch ihre diastatische Kraft, noch aber ihr Vermögen, Zucker aus kohlehydratfreiem Materiale zu produzieren für das Geheimnis des Pankreasdiabetes eine befriedigende Erklärung.

Glykolyse.

Viel bestechender erscheint die von *Lépine* begründete Vorstellung, derzufolge das Pankreas normalerweise ein glykolytisches Ferment produzieren soll, das dem pankreaslosen Tiere mangelt, derart, daß dieses nicht befähigt ist, den Zucker seiner regelrechten Zerstörung zuzuführen, dieser sich vielmehr im Blute anhäuft und sodann in den Harn übergeht. Die ursprüngliche Fassung dieser Lehre, welche die normale Glykolyse in das Blut

---

1) W. Schlesinger (Wien), Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 593. L. K. Goult und A. J. Carlson (Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **29**, 165 (1911).

2) A. Hinselmann (med. Klin. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 265 (1909).

3) J. Bang (Hofmeisters Beitr. **10**, 320 (1907). F. A. Bainbridge und A. P. Beddard, Biochem. Journ. **2**, 89 (1907); vgl. auch: O. J. Wynhausen (Amsterdam), Berl. klin. Wochenschr. **1910**, 2107.

4) L. Lattes, Biochem. Zeitschr. **20**, 215 (1909).

verlegen wollte, ist wohl allgemein verlassen; man hat einsehen gelernt, daß die Zuckerzerstörung sich ihrem Hauptanteile nach nicht im Blute, sondern in den Geweben vollzieht.

Otto Cohnheim[1]) glaubt durch Organpreßsaftversuche den Beweis erbracht zu haben, daß die Muskeln ein Ferment enthalten, welches Traubenzucker zu Kohlensäure zu verbrennen vermag, welches jedoch in den Muskeln meist nicht in wirksamer Form enthalten ist, vielmehr zu seiner Aktivierung eines im Pankreas enthaltenen und von diesem aus in die Blutbahn beförderten Stoffes, eines »Pankreasaktivators«, bedarf. Ich werde später, wenn von der Glykolyse im Zusammenhange die Rede sein wird, Gelegenheit haben, die Einwände zu erörtern, welche gegen *Cohnheims* Versuche erhoben worden sind.

Angesichts der zweifellos außerordentlich großen Schwierigkeit, bei Preßsaftversuchen die Interferenz bakterieller Vorgänge mit Sicherheit auszuschließen, möchte ich neue Versuche, in denen einer der besten biologischen Experimentatoren der Jetztzeit, *E. H. Starling*[2]), den Zuckerverbrauch im normalen und im diabetischen Herzen verglichen hat, mit doppelter Freude begrüßen. Durch eine sinnreiche Versuchsanordnung ist es bei Verwendung eines Herzlungenpräparates[3]) gelungen, ein Hundeherz stundenlang schlagend zu erhalten, wobei dasselbe unter normalem arteriellen Drucke arbeitete und die normale Blutmenge förderte. Nun ist, wie von einigen Experimentatoren[4]) gezeigt worden war, das normale, schlagende Herz befähigt, Zucker in nicht unbeträchtlicher Menge aus der durchspülenden Flüssigkeit zu schöpfen und zu verbrauchen. *Starling* fand nun, daß der Zuckerverbrauch im Herzen eines pankreasdiabetischen Hundes (bei Durchleitung seines eigenen Blutes) minimal oder gleich Null ist. Wurde ein pankreasdiabetisches Herz dagegen mit normalem Blute

---

1) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396 (1903); **42**, 401 (1904); **47**, 253 (1906).

2) F. P. Knowlton und E. H. Starling (Univ. College, London), Zentralbl. f. Physiol. **26**, 169 (1912). Journ. of Physiol. **45**, 146 (1912).

3) Vgl. E. Jerusalem und E. H. Starling, Journ. of Physiol. **40**, 299 (1910).

4) Chauveau und Kaufmann, Locke und Rosenheim, Rohde.

gespeist, so war es befähigt, Zucker zu verbrauchen. Ferner ließ sich durch Zusatz von etwas Pankreasdekokt zum diabetischen Blute stets eine beträchtliche Erhöhung des Zuckerverbrauches im diabetischen Herzen herbeiführen. »Vorderhand scheint uns der Schluß berechtigt«, sagt *Starling*, »daß normalerweise ein Hormon von dem Pankreas erzeugt wird, dessen Gegenwart im zirkulierenden Blute notwendig ist, damit der Blutzucker von den Geweben assimiliert und verwendet wird. Unsere Versuche weisen darauf hin, daß der pankreatische Diabetes eher von einer verminderten Verbrauchsfähigkeit von seiten der Gewebe, als von einer primär erhöhten Zuckerproduktion verursacht wird[1]«.

Wir wollen nun weiter fragen: Sind wir imstande, uns irgend eine Vorstellung darüber zu bilden, welcher Art die Funktionsstörung ist, welche die Gewebe hindert, den Zucker in normalerweise zu verbrauchen.

Oxydative Vorgänge im diabetischen Organismus.

Daß es sich nicht etwa um eine Einbuße des oxydativen Vermögens der Gewebe im allgemeinen handelt, ist längst bekannt. Im Gegenteil: Neuere Untersuchungen an pankreasdiabetischen Tieren haben gezeigt, daß eine erhöhte Sauerstoffzehrung geradezu als ein für den schweren Diabetes charakteristisches Symptom gelten darf[2]). Es hat sich ferner gezeigt, daß die nächsten Oxydationsprodukte des Zuckers, die Glukonsäure, die Glukuronsäure und die Zuckersäure

$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	COH	COOH
$(CH.OH)_4$	$(CH.OH)_4$	$(CH.OH)_4$	$(CH.OH)_4$
COH	COOH	COOH	COOH
Glukose	Glukonsäure	Glukuronsäure	Zuckersäure

auch vom diabetischen Organismus leicht verbrannt werden[3]), (wie es denn auch dem letzteren keine Schwierigkeit bereitet,

1) Bezüglich der Hypothesen (Chauveau, Hédon, Kaufmann u. a.), welche den Pankreasdiabetes mit einer gesteigerten Zuckerproduktion, die von der Tätigkeit der Leber und der nervösen Zentren abhängig ist, in Zusammenhang bringen wollten vgl. A. Biedl, l. c. S. 391—392.

2) C. v. Voit, Leo, Weintraud, Falta, Grote und Stähelin, Mohr, vgl. die Literatur: F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. S. 138 (1909).

3) O. Baumgarten (Med. Klin. Halle), Zeitschr. f. exper. Pathol. **2**, 53 (1905).

eine der Dextrose so nahestehende Substanz, wie das Glukosamin $CH_2 . OH—(CH . OH)_3—CH . NH_2—COH$ zu verbrennen[1]). Man könnte sich nun vielleicht mit der Annahme zufrieden geben, daß dem diabetischen Organismus nur die Möglichkeit abgeht, den ersten Schritt zur Zuckerverbrennung (also etwa die Oxydation von Glukose zu Glukonsäure) zu bewerkstelligen. Wie sollen wir es aber dann verstehen, daß auch diabetische Individuen auf die Einfuhr von Chloral, Kampfer u. dgl. ganz ebenso, wie der normale Organismus, mit der Ausscheidung gepaarter Glukuronsäuren reagieren[2]). Das zeigt doch deutlich, daß auch der diabetische Organismus die Fähigkeit besitzt, die Zuckeroxydation bis zur Glukuronsäure zu treiben. Ich möchte daraus den Schluß ziehen, daß die normale, physiologische Zuckerverbrennung gar nicht via Glukonsäure-Glukuronsäure verläuft, daß die Glukuronsäure vielmehr nur ausnahmsweise dann produziert wird, wenn das Bedürfnis nach Entgiftung irgend welcher körperfremder Substanzen gegeben scheint. Man könnte so allenfalls begreifen, daß im Diabetes dem Organismus zwar die Möglichkeit erhalten bleibt, den Zucker zu Glukuronsäure zu oxydieren, daß ihm aber das Vermögen abhanden gekommen ist, den normalen, physiologischen Abbau des Zuckers (etwa unter Zerfall seines Moleküles zu Komplexen mit zwei oder drei Kohlenstoffen, z. B. zu Milchsäure) zu bewerkstelligen.

Stoffwechsel im Pankreasdiabetes.

Was im übrigen das Verhalten des Stoffwechsels nach Pankreasexstirpation betrifft, ist derselbe durch hochgradige Steigerung des Eiweiß- und Fettzerfalles, sowie durch eine vermehrte Ausscheidung der Mineralbestandteile charakterisiert[4]). Als Folgeerscheinung des Fettzerfalles dürfte die Azidosis zu deuten sein (also die Anhäufung von β-Oxybuttersäure, Azetessig-

1) J. Forschbach (Med. Klinik Minkowski, Köln), Hofmeisters Beitr. **8**, 313 (1906).

2) Vgl. H. G. Wells, Chemical Pathology s. 530 (1907). O. Baumgarten, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 206 (1910).

3) W. Falta, W. Grote und R. Stähelin (Klinik His, Basel) Hofmeisters Beitr. **10**, 199 (1907). W. Falta und J. L. Whitney, ibid. **11**, 224 (1908).

4) S. la Franca (Neapel), Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 1 (1909).

säure und Azeton), welche beim Pankreasdiabetes ebenso in Erscheinung tritt, wie beim schweren Menschendiabetes. Ob alle diese Erscheinungen in dem verminderten Zuckerverbrauche, (durch den der respiratorische Quotient heruntergedrückt wird)[1]), eine ausreichende Erklärung finden, möchte ich vorderhand dahingestellt sein lassen.

Man sollte von vornherein erwarten, daß, wenn man den Zuckerverbrauch im Organismus eines pankreasdiabetischen Hundes durch mechanische Arbeitsleistung oder durch Kälteeinwirkung steigert, eine Herabminderung der Zuckerausscheidung die Folge sein sollte. Es ist dies aber, wie aus den Untersuchungen von *Embden* und *Lüthje* hervorgeht, keineswegs immer der Fall[2]). Nach *Minkowski* wird eine Steigerung des Zuckerverbrauches bei der Muskelarbeit nur dann zustande kommen, wenn funktionierende Reste von Pankreasgewebe noch vorhanden sind. Nach vollständigem Ausfall der Pankreasfunktion scheint jedoch eine Verwendung des Zuckers zur Deckung eines erhöhten Energiebedarfes kaum mehr möglich zu sein und wird ein solcher nurmehr dazu führen, allenfalls eine erhöhte Zuckermobilisierung auf Kosten kohlehydratfreien Materiales auszulösen und so, (da der mobilisierte Zucker nicht verbrannt, vielmehr unzersetzt ausgeschieden wird), die Intensität des Diabetes zu steigern. Dementsprechend scheint auch die Wärmeregulation bei diabetischen Tieren beeinträchtigt zu sein.

Nach Untersuchung, die *J. de Meyer* im Laboratorium *Heger*s in Brüssel ausgeführt hat, soll die Impermeabilität der normalen Niere für Zucker mit der inneren Sekretion des Pankreas im Zusammenhang stehen. Läßt man durch die (einem Hunde entnommene) frische Niere *Locke*sche Lösung durchströmen, deren Zuckergehalt etwa demjenigen des Blutes entspricht, so geht Zucker in den »Harn« über. Durch Zusatz von etwas Pankreasextrakt zur zirkulierenden Flüssigkeit wird diese »Glukosurie« merklich herabgedrückt. Andere Organextrakte sollen dagegen

1) Vgl. F. Verzár (Labor. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. **44**, 201 (1912).

2) H. Lüthje, Verh. d. 22. Kongresses f. innere Med., Wiesbaden **1905**, 268. G. Embden, H. Lüthje und E. Liefmann (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **10**, 265 (1907).

angeblich keine spezifische Wirkung auf die Nierenpermeabilität ausüben. Wenngleich diese Versuche wohl auch andere Deutungen zulassen, scheinen sie mir als solche immerhin einige Beachtung zu verdienen[1]).

Partielle Pankreasexstirpation.

Ich möchte es nicht unterlassen, ihre Aufmerksamkeit auf neuere, die partielle Pankreasexstirpation betreffende Befunde zu lenken, die *F. Reach*[2]) im Laboratorium *Durig*s erhoben hat. Schon vor längerer Zeit hatte *Sandmeyer* bei Hunden nach partieller Exstirpation des Pankreas und Beibringung eines aus rohem Pferdefleisch und roher Pankreassubstanz zusammengesetzten Futters eine erhöhte Zuckerausscheidung beobachtet und auf eine bessere Ausnützung des glykogenreichen Fleisches durch die Pankreasfermente zurückgeführt. *Reach* vermochte nun zu zeigen, daß diese Erklärung keineswegs zutreffend ist, insofern das rohe Fleisch (im Gegensatze zu gekochtem Fleisch) ein koktolabiles »Gift« enthält, welches bei schwach diabetischen Hunden die Zuckerausscheidung in die Höhe treibt.

Antipankreatinserum.

Es ist leicht verständlich, daß man der Versuchung nicht ganz widerstehen konnte, die Fortschritte der Immunitätslehre auch dem großen Rätsel des Pankreasdiabetes zugute kommen zu lassen. Daß das Blut von Tieren nach Pankreasexstirpation nicht etwa ein »Toxin« enthält, welches normale Tiere diabetisch zu machen vermag, ist bereits von *Minkowski* und *Mering* gezeigt worden.

Nach *J. de Meyer*[3]) sollen nach Injektion von (vorher auf 70° erwärmten) Hundepankreasauszügen im Kaninchenserum angeblich spezifische Antikörper (»Antipankreatin«) auftreten, welches nicht nur das glykolytische Vermögen des Hundeblutes in vitro herabsetzen, sondern auch in vivo eine Hyperglykämie und eine Glukosurie geringen Grades bewirken. Es ist gegen diese Befunde der Einwand erhoben worden, daß diese Hyper-

1) J. de Meyer (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. internat. de Physiol. **8**, 121 (1909). Recherche sur la signification est la valeur de la sécretion interne du Pancréas. Liége, Imprimerie H. Vaillant-Carmanne 1910.

2) F. Reach (Labor. Durig), Wiener klin. Wochenschr. **1910**, Nr. 41. Biochem. Zeitschr. **33**, 436 (1911); vgl. auch: J. Thiroloix und Jacob, Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris **1910**, 492.

3) J. de Meyer, Arch. internat. de Physiol. **7**, 317 (1909); **8**, 121 (1909); **9**, 1 (1910); **10**, 239 (1910); **11**, 131 (1911). Recherche sur la signification etc. l. c. Ann. Inst. Pasteur, **22**, 778 (1908).

glykämie gar nicht durch das »Antipankreatin«, sondern einfach durch die Entnahme des zur Analyse nötigen Blutes bedingt sei. Ob dieser Einwand berechtigt ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Doch sind alle derartigen Befunde so kompliziert und vieldeutig, daß ich mir von dergleichen für die Zukunft unseres Problemes nicht allzuviel zu versprechen vermag.

Isolierung des »Pankreashormons«.

Ebensowenig aussichtsreich erscheinen die Versuche zur Isolierung des in Bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel wirksamen Prinzipes der Bauchspeicheldrüse, des sogenannten »Pankreashormons«. Die Verwirklichung des frommen Wunsches, das Rätsel des Pankreasdiabetes in das Reagensglas zu bannen, schien schon vor einigen Jahren in greifbare Nähe gerückt, als *Zuelzer*[1]) am Internistenkongresse des Jahres 1907 durch die Mitteilung Aufsehen erregte, daß man durch Injektion von Pankreaspräparaten die Suprareninglukosurie zu hemmen vermag, derart, daß dieselbe ausbleibt, wenn man dem Versuchstiere vor der Supranenininjektion etwas Pankreassubstanz beigebracht hat. Auf Grund dieser Beobachtung, welche von vielen Seiten her bestätigt worden ist[2]), hat sich nun *Zuelzer*[3]) weiterhin bemüht, dieselbe der Therapie des menschlichen Diabetes dienstbar zu machen. Diesem Bestreben stellte sich die hochgradige (durch das Trypsin bedingte) Giftigkeit der Pankreaspräparate entgegen. *Zuelzer*, glaubte aber immerhin durch ein Verfahren, das er geheim hält, seine »Pankreashormone« soweit entgiftet zu haben, daß er den Versuch wagte, dieselben Diabetikern intravenös zu injizieren. Es gelang ihm so in einer Reihe von Diabetesfällen die Ausscheidung von Zucker und von Azetonkörpern vorübergehend herabzudrücken. Es stellte sich nun aber dabei, sowie auch bei einer auf der Klinik *Minkowskis*[4]) vorgenommenen Nachprüfung

1) Zuelzer, Verh. d. Kongr. f. innere Med. **1907**, 258. Berlin. klin. Wochenschr. **1907**, 474.

2) C. Frugoni, Makaroff, J. Gautrelet, J. Forschbach, K. Glässner und E. P. Pick, vgl. die **Literatur** O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Zeitschr. **31**, 114 (1911).

3) Zuelzer, Dohrn und Marxer, Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 1380. Zuelzer, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 307 (1909).

4) J. Forschbach (Klin. Minkowski, Breslau), Deutsche med. Wochenschr. **1909** Nr. 47.

der bedenkliche Umstand heraus, daß die Injektionen von »Pankreashormon« oft von Schüttelfrost, mehrtägigem Fieber und schlechtem Befinden gefolgt waren. Weiterhin vermochte aber mein Kollege *C. Schwarz* gemeinsam mit mir[1]) zum Mindesten für die intraperitoneale Beibringung von Pankreassubstanz den Beweis zu erbringen, daß eine solche Hemmung der Suprareninglukosurie nicht etwa auf einem geheimnisvollen Antagonismus zwischen den »Hormonen« des Pankreas und der Nebenniere beruht, vielmehr in einem peritonealen Reizzustande (vgl. Bd. I, S. 383) seine natürlich und ungezwungene Erklärung findet. Derselbe vermag die Sekretionstätigkeit der Niere derart zu beeinflussen, daß die Ausscheidung der gelösten Bestandteile, demnach auch des Zuckers, absinkt, ohne daß die Menge der Harnflüssigkeit eine gleichzeitige auffallende Abnahme erfahren müßte. Hält man diese Feststellung mit der Tatsache zusammen, daß Schädlichkeiten der verschiedensten Art, auch wenn sie nicht direkt das Peritoneum betreffen, (wie Fieber, Diuresenhemmung, Beibringung von lymphagog wirksamen Substanzen usw.)[2]) die Suprareninglukosurie zu hemmen vermögen, so erscheint einer Pankreastherapie des Diabetes jede Grundlage entzogen. Nimmt man dazu noch die Feststellung zahlreicher Autoren[3]), derzufolge die Injektion und Verfütterung von Pankreassubstanz bei pankreasdiabetischen Tieren die Glukosurie nicht nur nicht aufhebt, sondern vielmehr in vielen Fällen erheblich steigert, so wird man *Schwarz* und mir[4]) wohl nicht Unrecht geben können, wenn wir, (ebenso wie *Leschke*), die Versuche, den menschlichen Diabetes durch intravenöse Injektion von »Pankreashormon« heilen zu wollen, als physiologisch ungerecht-

1) O. v. Fürth und C. Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. **1911**, Nr. 4 und Biochem. Zeitschr **31**, 113 (1911).

2) Vgl. die Beobachtung von Mikulicich [(Labor. O. Löwi, Graz), Arch. f. exper. Pathol. **69**, 128 (1912)] über die Hemmung der Suprareninglukosurie durch Hirudin.

3) Vgl. die Literatur bei E. Leschke (Physiol. Inst., Bonn), Arch. (f. Anat. u.) Physiol. **1910**, 401. Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 26; vgl. auch N. Tiberti und A. Franchetti (Florenz), Lo Sperimentale **62**, 81 (1908). E. L. Scott (Labor. Carlson, Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **29**, 306 (1912).

4) O. v. Fürth und C. Schwarz, l. c.

fertigt und (angesichts ihrer Gefährlichkeit) als durchaus unstatthaft bezeichnet haben. Auch die Versuche von *Vahlen*[1]), der aus Pankreas einen Stoff isoliert haben will, welcher zwar nicht den Zucker direkt angreift, wohl aber die Alkoholgärung desselben beschleunigt und die Zuckerausscheidung beim Phloridzin- und Suprarenindiabetes herabdrückt, vermögen an unserem Urteile nichts zu ändern.

Ich glaube, daß man gut daran tun wird, die hier mitgeteilten Erfahrungen auch bei der Hemmung der Glukosurie nach Beibringung von Hydrazin[2]), Opium[3]), Atropin[4]), Syzigium Jambolianum und anderen Giften in Betracht ziehen[5]).

Der menschliche Diabetes.

Ich gehe nunmehr zu der Besprechung des menschlichen Diabetes über. Nachdem die besten Kenner desselben, wie *Naunyn*, *Minkowski* und *v. Noorden*, sowie zahlreiche pathologische Anatomen immer und immer wieder auf einen Zusammenhang des Diabetes mit einer Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse hingewiesen hatten, scheint mir ein solcher, allen abweichenden Meinungen entgegen, nunmehr durch die umfassenden Untersuchungen des Wiener Pathologen *Weichselbaum* endgültig festgestellt zu sein. Derselbe hat an der Hand eines gewaltigen Materials gezeigt, daß die Degeneration der *Langerhans*schen Inseln in der Tat als die anatomische Grundlage des Diabetes angesehen werden muß und zwar steht die Schwere der Erkrankung in einem direkten Verhältnisse zu derjenigen der Degeneration der Inseln. *Weichselbaum* unterscheidet die hydropische Degeneration derselben, ferner die chronische peri- und intrainsuläre Sklerose, sowie endlich die hyaline Degeneration, welche durch Aufquellung des die Inselgefäße begleitenden

Pankreasdegeneration beim menschlichen Diabetes.

---

1) E. Vahlen (Halle), Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 194 (1909).

2) R. P. Underhill und M. Fine (Yale Univ. New Haven) **10**, 271 (1911).

3) A. Gigon (Basel), Verh. d. 26. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1909, S. 441.

4) Vgl. Rudisch, Arch. f. Verdauungskr. **15**, 469 (1909).

5) M. Mikulicich [(Labor. O. Löwi, Graz), Arch. f. exper. Pathol. **69**, 133 (1912)] macht für die Hemmung der Suprareninglukosurie durch Efgotoxin neben einer Hemmung der Hyperglykämie auch eine spezifische Dichtung der Niere für Zucker verantwortlich.

Bindegewebes zu einer homogenen Masse charakterisiert ist. Die vorliegenden negativen Befunde anderer Autoren finden in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß dieselben ohne ganz besonders aufmerksame Untersuchung und bei ungeeigneter Konservierung des Materiales sehr leicht übersehen werden können[1]).

Was die Ursache der Pankreaserkrankung betrifft, halten manche Autoren einen Zusammenhang zwischen vorausgegangenen Infektionskrankheiten, wenngleich ein solcher sich nur selten klinisch sicherstellen läßt, für bedeutungsvoller, als einen Zusammenhang mit Arteriosklerose, Alkoholismus, Lues, Infektion vom Darme u. dgl.[2]). Daß Infektionskrankheiten (auch solche scheinbar leichter Natur, wie Influenza, Angina) oft eine bleibende Verschlimmerung eines Diabetes herbeiführen und daß im Verlaufe fieberhafter Krankheiten der verschiedensten Art vorübergehende Glukosurien auftreten können, ist längst bekannt. Daß die Arteriosklerose bei manchen Diabetesformen eine wichtige Rolle spielt, wird man nach den Untersuchungen *Weichselbaums* nicht bezweifeln können.

Man hat vielfach beim Diabetes nach anatomischen Veränderungen in der Leber gesucht. Man wird schwerlich mit der Annahme fehlgehen, daß in der großen Mehrzahl jener Fälle, wo sich ein Diabetes im Anschlusse an Lebererkrankungen (wie Cirrhose, Gallensteinleiden) einstellt, konsekutive Pankreasveränderungen dafür die Verantwortung tragen, wie schon aus der Häufigkeit von Bindegewebswucherungen im Pankreas bei Lebercirrhose (Chronische Pankreatitis nach *Hansemann*) hervorgeht; für die seltenen Fälle, wo frühere Untersucher beim Diabetes Lebercirrhose neben einem anscheinend normalen Pankreas gefunden haben, bleibt es wohl noch sehr fraglich, ob nicht doch die vorerwähnten, so schwer zu beobachtenden hydropischen Inselveränderungen *Weichselbaums* vorhanden waren[3]).

---

1) A. Weichselbaum, Wiener klin. Wochenschr. **24**, 153. Sitzungsber. d. Wiener Akad. **119**, III, 73 (1910); vgl. dort, sowie bei U. Lombroso (Ergebn. d. Physiol. **9**, 1—89 (1910) die Literatur.

2) Vgl. F. Hirschfeld, Deutsche med. Wochenschr. **1909**, 137.

3) Vgl. F. Umber, Lehrb. der Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. S. 161 (1909).

Daß nervöse Störungen der verschiedensten Art zu Glukosurien führen und auch die Entwicklung eines echten Diabetes zu verursachen vermögen, unterliegt keinem Zweifel. Man wird auch annehmen dürfen, daß nervöse Reize zu einer Liquidierung der Glykogendepots in der Leber führen können, geradeso wie dies im Experimente beim Zuckerstich geschieht. An der Beziehung des echten menschlichen Diabetes zum Pankreas wird aber dadurch nichts geändert.

Wir sind also, dem heutigen Stande des Wissens nach, durchaus berechtigt, den menschlichen Diabetes als Spezialfall eines Pankreasdiabetes anzusehen.

Sie werden von mir nicht erwarten, daß ich hier eine eingehende Schilderung dieser Erkrankung, deren Literatur eine ganze Bibliothek füllen könnte, folgen lasse. Ich werde mich damit begnügen dürfen, nur einige Punkte, die mir, vom Standpunkte des Biochemikers aus betrachtet, momentan besonderes Interesse zu bieten scheinen, zu erwähnen, Sie aber im übrigen auf *Naunyns*[1]) klassisches Diabeteswerk, sowie auf die ausgezeichneten neueren monographischen Darstellungen *von Noordens*[2]), *Magnus-Levys*[3]) und *Umbers*[4]) verweisen.

Glykogengehalt der Leber.

Ein Punkt, bei dem wir zunächst kurz verweilen müssen, ist der Glykogengehalt der Leber beim menschlichen Diabetes. Ich sagte Ihnen bereits, daß *Naunyn* der »Dyszooamylie« gewissermaßen eine zentrale Stellung eingeräumt hat; auch sind die meisten Autoren der Ansicht, daß, zum mindesten beim schweren Diabetes, das Glykogenspeicherungsvermögen der Leber eine erhebliche Beeinträchtigung erfahren hat[5]). Mit Rücksicht auf die Schnelligkeit des postmortalen Glykogenschwundes und den Umstand, daß auch die dem Tode vorausgehende geringe Nahrungsaufnahme den Glykogengehalt der Leber zu beeinträchtigen vermag, ist es natürlich beim diabetischen Menschen recht schwierig, über seinen Glykogenhaushalt präzise Aufschlüsse zu erhalten.

---

1) Naunyn, Diabetes mellitus, 2. Aufl., Wien 1906.

2) C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl. 1910. Handb. der Pathol. d. Stoffwechsels **2**, 1—113 (1907).

3) A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 356ff. (1909).

4) F. Umber, l. c. S. 149—241.

5) Vgl. die Literatur: A. Magnus-Levy l. c. S. 357—358.

Der berühmte Kliniker *Frerichs* hat (in zwar sehr direkter aber dennoch wenig nachahmenswerter Weise) seine Neugierde in Bezug auf diesen Gegenstand dadurch befriedigt, daß er zwei lebenden Diabetikern durch Punktion Leberstückchen entnahm: eine der Proben enthielt Glykogen. Hinsichtlich des Umstandes, daß Diabetiker Lävulose weit leichter, als Glukose, zu Glykogen umzuformen vermögen, ist es sehr lehrreich, daß, wie eine (im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführte) Untersuchung[1]) ergeben hat, die durch Phosphorvergiftung geschädigte Kaninchenleber zwischen Dextrose und Lävulose dieselbe Unterscheidung trifft; ein solches Differenziationsvermögen ist also keineswegs etwa ein Vorrecht der Diabetiker.

Daß die Untersuchung des Diastasegehaltes der Leber beim Diabetes zu keinen Aufschlüssen geführt hat, ist bereits erwähnt worden.

Hyperglykämie.

Die Hyperglykämie der Diabetiker ist eine unbestrittene Tatsache. Während der Blutzuckergehalt des normalen Menschen sich um 0,1% herum bewegt, sind beim Diabetiker Blutzuckerwerte von 1% und darüber beobachtet worden. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, daß man auch in der (durch Lumbalpunktion gewonnenen) Zerebrospinalflüssigkeit bei Diabetikern hohe Zuckerwerte erhält; die höchsten Zahlen (bis 3%) fanden sich bemerkenswerter Weise bei comatösen Patienten, deren Harn nur mäßige Zuckermenge enthielt[2]).

Methylenblaureaktion des Blutes.

Auf der Hyperglykämie sollte angeblich auch eine für das Diabetikerblut charakteristische Farbenreaktien beruhen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß diabetisches Blut die Farbe des Methylenblaus (anscheinend infolge eines Reduktionsvorganges) in Gelbrot überführt. Es lag nun sicherlich am nächsten, diese Erscheinung auf das reduktive Vermögen des Blutzuckers zurückzuführen. Es hat sich aber herausgestellt, daß auch die durch wiederholtes Zentrifugieren mit isotonischer Kochsalzlösung von zuckerhaltigem Plasma völlig befreiten roten Blutzellen eines Diabetikers das normale Verhalten der (sich mit

1) E. Neubauer (Wiener pharm. Inst.), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 174 (1909).

2) N. B. Foster, The Boston Med. and Surg. Journ. **153**, 441 (1905).

dem Methylenblau färbenden) Erythrozyten vermissen lassen, und daß die abnorme Blutprobe auch dann noch eintreten kann, wenn infolge Kohlehydratentziehung der Zucker längst aus dem Harne verschwunden ist. Immerhin könnte auch noch in diesen Fällen der Zuckergehalt der Erythrozyten ein abnorm hoher sein. *C. v. Noorden* betont mit Recht die Notwendigkeit, durch quantitative Vergleiche zwischen dem Zuckergehalte des Blutes und der Färbbarkeit das Wesen dieser Reaktion klarzustellen[1]).

Eine weitere mit der Hyperglykämie zusammenhängende Frage ist die, ob die hohen Blutzuckerwerte beim Diabetes zu der Annahme einer vermehrten »Zuckerdichtigkeit der Niere« nötigen.

Harndextrin. Auffallend wenig untersucht ist die Frage, ob beim Diabetes außer dem Zucker etwa auch polymere Kohlehydrate aus dem Blute in den Harn übertreten können. *Alftan*s[2]) Angaben, denenzufolge der normale Mensch im Mittel 0,15 g »Harndextrin« ausscheiden soll, während bei schwerem Diabetes angeblich Tagesmengen von 5 bis 24 g vorkommen, deuteten auf diesen Umstand hin. Was es mit diesem »Harndextrin«, dessen chemische Untersuchung noch aussteht, allerdings für ein Bewandtnis hat, ist eine andere Frage.

Eiweißzerfall. Wenn wir nun über den Ablauf der Stoffwechselvorgänge beim Diabetes einigermaßen ins Klare kommen wollen, müssen wir uns vor allem vergegenwärtigen, was wir über den Eiweißzerfall bei dieser Anomalie wissen. Während, wie wir gesehen haben, beim Pankreasdiabetes der Hunde der Gewebseiweißzerfall bedeutend gesteigert erscheint, verläuft bei schweren Fällen von Diabetes mellitus, (wie Stoffwechseluntersuchungen von *Falta* und *Gigon*[3]) ergeben haben), die Eiweißzersetzung nicht schneller, ja in einzelnen Fällen sogar langsamer, als bei normalen Individuen, die unter den gleichen Ernährungsbedingungen untersucht worden waren. Es ist dies um so auffallender,

1) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 104—105 (1907); vgl. dort die **Literatur.**

2) K. v. Alftan. Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harne, Helsingfors 1904.

3) W. Falta und A. Gigon (Klin. W. His, Basel und C. v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 3/4 (1908).

als doch der Diabetiker sicherlich über einen wesentlich geringeren Vorrat an Reservekohlehydrat verfügt und der mit dem Harne ausgeschiedene Zuckeranteil ja der Verbrennung entgegengeht, daher nicht eiweißsparend wirken kann. Der Ausfall wird anscheinend durch reichlich aufgenommenes Nahrungseiweiß nach Möglichkeit kompensiert. Daß der in Eiweißkörpern enthaltene Kohlehydratkomplex für die Zuckerbildung im Organismus nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, hat sich (ebenso wie für andere Glukosurieformen) auch für den menschlichen Diabetes ergeben[1]).

Falta[2]) hat seinen Berechnungen den »Ausscheidungskoeffizienten«, d. h. das Verhältnis der Zuckerausscheidung D zum Zuckerwert des umgesetzten Materiales zugrunde gelegt. Er berechnet denselben nach der Formel $q = \frac{D}{5N+K}$, wo N die Menge des Harnstickstoffes, K die Kohlehydratmenge der aufgenommenen Nahrung bedeutet. Dieser Berechnungsweise liegt *Rubner*s Annahme zugrunde, derzufolge, je einem Gramm umgesetzten Eiweißstickstoffes entsprechend, im Maximum je 5 g Zucker entstehen können; (das würde also für 100 g Eiweiß einen Zuckerwert von rund 16 × 5 = 80 g Dextrose bedeuten).

Daß ein gutes Brennmaterial, wie der Alkohol, den Eiweißbestand zu schonen und die Zuckerausscheidung bei Diabetikern unter Umständen herabzumindern vermag[3]), ist ebenso leicht verständlich, wie, daß ein den Gewebszerfall begünstigender Eingriff, wie die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen, die Glukosurie im Diabetes steigert[4]).

Unter Umständen scheinen bei Diabetikern Aminosäuren in vermehrter Menge in den Harn überzutreten; doch ist darüber wenig Sicheres bekannt[5]).

1) Vgl. E. Thermann (Helsingfors), Skandin, Arch. f. Physiol. **17**, 1 (1905).

2) W. Falta, J. H. Whitney (Klin. v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 5/6 (1908).

3) H. Benedikt und B. Török, Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 329 (1906).

4) P. Menetrier und A. Touraine, Arch. maladies de coeur, **3**, 641 (1910).

5) P. Bergell und F. Blumenthal, Zeitschr. f. exper. Pathol. **2**, 413 (1906); L. Mohr, Ibid. **2**, 665 (1906).

Während also, dem Gesagten zufolge, der toxische Eiweißzerfall beim menschlichen Diabetes bis zu einem gewissen Grade in den Hintergrund tritt, beherrscht der Fettzerfall vielfach die Situation. Es ist dies, im Grunde genommen, insoferne leicht verständlich, als wir uns sagen müssen, daß der Organismus seinen notwendigen Energiebedarf ja schließlich aus irgend einer Quelle decken wird; wenn der Zucker unverbrannt ausgeschieden, das Gewebseiweiß geschont wird, und das Nahrungseiweiß nicht ausreicht, bleibt dem Organismus eben nichts übrig, als seine Fettdepots anzugreifen. Manche Autoren sind geneigt, beim schweren Diabetes eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen[1]). Ich werde auf diesen Gegenstand bei späterer Gelegenheit, wenn von der mit dem Fettzerfalle im Zusammenhange stehenden Azidose die Rede sein wird, noch ausführlicher zurückkommen.

Hier möchte ich nur den Zusammenhang zwischen Fettsucht und Diabetes noch kurz berühren. Es ist in der Literatur vielfach von einem »lipogenen Diabetes« (Diabète gras der Franzosen) die Rede. Sehr ansprechend ist die von *C. v. Noorden*[2]) entwickelte Vorstellung, derzufolge es eine Form von maskiertem Diabetes gibt, wo der Zucker noch nicht im Harne zur Ausscheidung gelangt, trotzdem die Fähigkeit der Zuckerverbrennung abgenommen hat; der überschüssige Zucker wird in solchen Fällen zu Fett umgewandelt und als solches abgelagert. Eine derartige »diabetogene Fettsucht« kann sich dann, wenn sich Glukosurie hinzugesellt, zu dem gewöhnlichen Diabetes der Fettleibigen und schließlich auch zu einem schweren Diabetes, der mit fortschreitender Abmagerung einhergeht, umgestalten.

Diabetische Lipämie.

Im Anschlusse an die beim Diabetes beobachteten Störungen des Fettstoffwechsels, bietet die diabetische Lipämie[3]) ein besonderes Interesse. Während der Gehalt des Blutplasmas an fettartigen Substanzen unter normalen Verhältnissen kaum

1) Vgl. E. Grafe und Ch. G. L. Wolf (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 201 (1912).

2) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. II. Aufl. **2**, 25—26 (1907).

3) **Literatur über diabetische Lipämie:** C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 102—104, 135 (1907).

mehr als ein Prozent zu betragen pflegt, kann derselbe beim Diabetes auf ein Vielfaches dieses Wertes ansteigen. Es sind Fälle bekannt, wo das Aderlaßblut wie Milchschokolade aussah[1]) und wo bei der Obduktion die Blutgefäße wie weißliche Stränge erschienen. In einem Falle bestand das Blut zu mehr als einem Viertel aus Ätherextrakt[2]). Zuweilen ist das Fett in annähernd normaler Menge vorhanden, das Cholesterin und Lecithin dagegen auf ein Vielfaches vermehrt[3]). Worauf die Lipämie eigentlich beruht, vermag ich Ihnen nicht zu sagen. Der Umstand, daß dieselbe vielfach der Azidose parallel geht und insbesondere im Coma sich auffällig bemerkbar macht, deutet wohl auf ihre Beziehung zur Gewebseinschmelzung, insbesondere zur Mobilisierung des Fettdepots hin. Man hat früher eine Verminderung des lipolytischen Vermögens des Blutes in den Vordergrund gestellt. Doch haben unsere Vorstellungen über eine solche neuerer Zeit eine wesentliche Abänderung erfahren, insoferne man, (wie ich Ihnen in einer späteren Vorlesung genauer auseinandersetzen werde), erkannt hat, daß die vermeintliche Fettzerstörung im Blute nichts anderes war, als eine Fettmaskierung. Man wird daher auch Angaben, denen zufolge fettüberladenes diabetisches Blut, wenn man ihm normales Blut beimischte, eine Abnahme seines Fettgehaltes zeigen sollte, mit begründetem Mißtrauen aufnehmen müssen. Man hat die großen Verschiebungen, welche physikalisch-chemische Adsorptionserscheinungen in kolloidalen Systemen herbeizuführen geeignet sind, früher eben nicht ausreichend gekannt und eingeschätzt.

Respirationsversuche bei Diabetikern.

Daß von einer allgemeinen Herabminderung oxydativer Vorgänge im diabetischen Organismus keine Rede sein kann, habe ich schon früher betont. Zahlreiche Respirationsversuche, wie sie zuerst von *Pettenkofer* und *Voit*, dann von anderen Untersuchern ausgeführt worden sind[4]), haben bei Diabetikern

1) E. Neisser und E. Derlin, Zeitschr. f. klin. Med. **51**, 428 (1904).

2) C. Frugoni und G. Marchetti (Florenz), Berlin. klin. Wochenschr. **1908**, 1844.

3) G. Klemperer und H. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **61**, 145 (1907).

4) Leo, Katzenstein, Weintraud und Laves, Magnus-Levy, Mohr. **Literatur:** A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 555—556 (1903). Umber, Lehrb. d. Ernähr. S. 171 (1909).

entweder normale Verhältnisse, oder aber einen merklich erhöhten Sauerstoffverbrauch ergeben[1]), wie ein solcher auch bei pankreasdiabetischen Tieren beobachtet wird und vermutlich als eine indirekte Folge einer durch den Zucker und die Azetonkörper bewirkten Reizwirkungen aufzufassen ist[2]).

Auf die Hypothese *Faltas*[3]), derzufolge der Diabetes dadurch zustande kommen soll, daß gewissermaßen das Gleichgewicht zwischen den Drüsen mit innerer Sekretion (Pankreas, chromaffinem System, Thyreoidea, Epithelkörperchen), welche den Kohlehydratstoffwechsel angeblich regulieren, gestört ist, werde ich später noch zurückkommen.

Auf die für den Praktiker so dankbare und wichtige diätätische Therapie des Diabetes kann ich hier natürlich nicht näher eingehen, möchte mich vielmehr damit begnügen, auf einige biochemisch besonders interessante Punkte nur kurz hinzuweisen.

Brotsurrogate für Diabetiker.

Der Umstand, daß Lävulose vom diabetischen Organismus immerhin leichter assimiliert wird als Dextrose, hat dazu geführt, das Polysaccharid derselben, das Inulin, (welches z. B. im Topinamburmehl, in den Schwarzwurzeln und Artischocken vorkommt) als Nahrungsmittel für Diabetiker zu empfehlen. Versuche auf der *Naunyn*schen Klinik haben aber gelehrt, daß zwar einmalige Gaben dieses Zuckers oder seines Polysaccharids gut vertragen werden, daß die Toleranz jedoch bei wiederholten Gaben eine schnelle Verschlechterung erfährt, derart, daß man sich von diesen Kohlehydratformen für die Ernährung der Diabetiker eigentlich nicht viel Gutes versprechen konnte[4]). Doch haben die »Inulinkuren« neuerdings wieder eine sehr lebhafte Befürwortung gefunden[5]).

Das Bemühen, eine für Diabetiker unschädliche Kohlehydrat-

1) Vgl. W. Faltas (gemeinsam mit Benedikt) mit dem Respirationskalorimeter in Boston ausgeführte Versuche. Wiener klin. Wochenschr. **22**, 565 (1909).

2) A. Leimdörfer (Klinik v. Noorden), Biochem. Zeitschr. **40**, 326 (1912).

3) W. Falta (Klin. v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 5/6 (1908).

4) Vgl. F. Umber, Lehrb. der Ernähr. S. 201 (1909).

5) H. Strauß (Berlin), Berl. klin. Wochenschr. **1912**, 1912.

form ausfindig zu machen, hat viele Versuche in dieser Richtung gezeitigt[1]). So soll sich z. B. ein aus Agar-Agar hergestelltes Hemizellulosepräparat, das bei der Hydrolyse hauptsächlich Galaktose liefert, bei der Verabreichung an Diabetiker nützlich erwiesen haben[2]), trotzdem Galaktosezufuhr bei diabetischen Tieren zu einer Vermehrung von Dextrose im Harne Anlaß gibt[3]). Man hat ferner aus isländischen Flechten, welche dextrinartige Stoffe, Hemizellulosen und Pentosane enthalten, nach Beseitigung von Bitterstoffen mit Hilfe von beigemengtem Eiweiß Brote gebacken[4]). Als ein kohlehydratärmeres Brotsurrogat ist das Aleuronatbrot empfohlen worden, das man aus dem eiweißreichen und sehr kohlehydratarmen Aleuronatmehl, gemischt mit gewöhnlichem Mehle, bereitet u. dgl. m.

Haferkuren.

Interessant und praktisch wichtig ist die Beobachtung *C. v. Noordens* über die Wirkung von »Haferkuren« auf Diabetiker. Es ergab sich dabei die anscheinend paradoxe Tatsache, daß manche schwere Diabetiker nach Zufuhr von großen Hafermengen viel weniger Zucker ausscheiden, als selbst bei strengster Diät[5]). Die große Mehrzahl von Autoren, welche *von Noordens* Beobachtungen nachgeprüft haben, mußten anerkennen, daß diese Behandlungsweise in gewissen Fällen eine Verminderung der Glukosurie und Azidose und eine Erhöhung der Kohlehydrattoleranz zur Folge hat[6]). Worauf diese merkwürdige Wirkung beruht, ist unbekannt. Es wird von einer Seite angegeben, daß das Hafermehl seine volle spezifische Wirkung nur dann entfaltet, wenn es in genuiner Form verabreicht wird, während die isolierten Bestandteile desselben meist versagen[7]); von anderer Seite her dagegen wird

1) Vgl. A. Magnus-Levy, Berl. klin. Wochenschr. **1910**, 233.

2) A. Schmidt und H. Lohrisch (Halle), Deutsche med. Wochenschr. **1908**, 2012.

3) W. Brasch, Zeitschr. f. Biol. **50**, 113 (1908).

4) E. Poulsson, Festschr. f. O. Hammersten, Wiesbaden 1906, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **21**, 196 (1907).

5) C. v. Noorden, Berl. klin. Wochenschr. **1903**, 817.

6) Vgl. die Literatur: C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels II. Aufl. **2**, 63 (1907) und F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. S. 208—210 (1909). Klotz (Straßburg), Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 601 (1911).

7) O. Baumgarten und G. Grund (Halle a. S.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 168 (1911).

betont[1]), daß Versuche mit reiner Haferstärke im wesentlichen die gleichen günstigen Ergebnisse lieferten, wie die gewöhnliche Haferkost. Die Haferstärke scheint sich also tatsächlich im diabetischen Organismus anders zu verhalten, wie andere Stärkearten.

Wirkung der Mineralquellen.

Daß die Anwendung gewisser Mineralquellen seit langer Zeit in der Behandlung des Diabetes eine große Rolle gespielt hat, ist allgemein bekannt. »Die wesentlichen Faktoren der zweifellos günstigen Heilwirkungen der Kuraufenthalte in Karlsbad, Neuenahr u. dgl. bei gewissen Formen des Diabetes«, sagt *F. Umber*[2]) in seinem vortrefflichen, vom Geiste einer gesunden Kritik erfüllten Buche, »liegen offenbar nicht in der Wirkung des Brunnens an sich, sondern an anderen Bedingungen, wie Ruhe, zweckmäßige Lebensweise, Wechsel der Umgebung und nicht zuletzt verständige Beeinflussung durch auf diesem Spezialgebiete der Pathologie besonders erfahrene Ärzte. Diejenigen Diabetiker, welche den größten Nutzen von einem derartigen Kurgebrauch an Ort und Stelle haben, sind solche, welche zu den leichten Formen gehören und womöglich noch mit Störungen der Leber, der Verdauungsorgane u. dgl. belastet sind, auf welche derartige Badekuren erfahrungsgemäß besonders günstigen Einfluß haben. Solche werden besonders dann dort gut gedeihen, wenn sie aus äußeren beruflichen u. dgl. Gründen, in der Heimat nicht in der Lage sind, eine zweckmäßige Lebensweise einzuhalten.«

Medikamentöse Therapie des Diabetes.

Über die medikamentöse Therapie des Diabetes fällt *Naunyn* ein ziemlich vernichtendes Urteil, indem er die zahllosen empfohlenen und gepriesenen Mittel sämtlich (mit Ausnahme des Opiums) als unzuverläßlich oder wirkungslos bezeichnet. Mit welcher Seite der Alkaloidwirkung die in manchen Fällen deutlich hervortretende glukosurieherabsetzende Wirkung des Opiums zusammenhängt, ist unbekannt. Es ist ja nicht gerade wahrscheinlich, daß, solange der Diabetes seinem innersten Wesen nach nicht erforscht ist, ein, im Grunde genommen, planloses Herumprobieren mit physiologisch differenten oder auch indifferenten Stoffen besonders glänzende Erfolge zeitigen wird.

1) A. Magnus-Levy, Verhandl. d. 28. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden S. 246 (1911); vgl. auch die folgende Diskussion.

2) F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. usw. S. 236 (1909).

XXXVII. Vorlesung.

Phloridzindiabetes. — Lävulosurie. — Laktosurie. — Pentosurie. — Experimentelle Glukosurien verschiedener Art.

Phloridzindiabetes.

Nachdem wir uns in der letzten Vorlesung mit dem Wesen des Pankreasdiabetes vertraut gemacht haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr anderen, physiologisch bedeutsamen Glukosurieformen zu und zwar ist es zunächst der Phloridzindiabetes, der uns eingehender beschäftigen soll.

Bekanntlich verdanken wir *J. von Mering* die Entdeckung, daß ein in den Wurzeln von Apfel-, Birn- und Kirschbäumen vorkommendes Glykosid, das Phloridzin, Menschen oder Tieren beigebracht, eine beträchtliche Zuckerausscheidung zu verursachen vermag. Bei hydrolytischer Spaltung zerfällt das Phloridzin in Glukose und Phloretin, welches letztere gleichfalls diabetogene Eigenschaften entfaltet. Werden die Phloridzingaben in Abständen einiger Stunden regelmäßig wiederholt, so gelingt es, wie *M. Cremer* sowie *Graham Lusk* festgestellt haben, einen andauernden »Phloridzindiabetes« zu erzeugen[1]).

Mangelnde Hyperglykämie.

Es hat sich bald herausgestellt, daß der Phloridzindiabetes seinem Wesen nach vom Pankreasdiabetes grundverschieden ist und einen der Hauptcharakterzüge dieser, sowie auch der meisten anderen Glukosurieformen vermissen läßt: die Hyperglykämie. Der Blutzuckergehalt ist, wie durch zahlreiche Untersucher festgestellt worden ist, beim Phloridzindiabetes nicht nur

1) **Literatur über den Phloridzindiabetes:** M. Cremer, Ergebn. der Physiol. 1^{I}, 883—886 (1902). K. Glässner, Zentralbl. f. Stoffwechselkr. **1**, 673—705 (1906). F. Umber, Lehrb. d. Ernährung S. 143—146 (1909). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 366—368 (1909). Graham Lusk, Ernährung u. Stoffwechsel (Deutsch von L. Hess), S. 247ff. (1910).

nicht vermehrt, sondern vielfach sogar der Norm gegenüber vermindert[1]). Während sich beim Pankreasdiabetes nach Exstirpation der Nieren oder nach Unterbindung der Ureteren gewaltige Zuckermengen im Blute anhäufen, ist hier von einer derartigen Zuckerstauung nichts zu bemerken. Es erklärt sich dies einfach aus der Tatsache, daß nicht, wie bei anderen Glukosurieformen, die Niere einfach die Elimination des ihr zugeführten Zuckers zu besorgen hat, derselbe vielmehr beim Phloridzindiabetes zum mindesten zum großen Teile in der Niere selbst produziert wird. Es handelt sich hier also um einen »Nierendiabetes«.

Rolle der Niere.

An der wesentlichen Beteiligung der Nieren beim Phloridzindiabetes kann kein Zweifel bestehen. Schon der Versuch von *N. Zuntz*, der nach Einspritzung des Glykosid in die eine Nierenarterie eines Tieres die betreffende Niere früher und intensiver, als diejenige der anderen Seite, Zucker ausscheiden sah, ist beweisend[2]). Dazu gesellen sich noch Versuche an der überlebenden, durchbluteten Niere, die einerseits von *Biedl* und *Kolisch*[3]), andererseits von *Pavy*[4]) und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden sind.

Welcher Art ist nun die Nierentätigkeit beim Phloridzindiabetes? *Wohlgemuth* glaubt aus einer Diastasenvermehrung in der Niere unter dem Einflusse des Phloridzins auf eine gesteigerte Fermenttätigkeit der Nierenzellen schließen zu dürfen[5]). *Otto Löwi*[6]) konnte gegenüber gegenteiligen Behauptungen[7]) zeigen, daß die Zuckerausscheidung in einer Phloridzinniere durch

1) Vgl. P. Junkersdorf (Bonn), Pflügers Arch. **136**, 306 (1909). A. Erlandsen (Lund), Biochem. Zeitschr. **23**, 329 (1910); **24**, 1 (1910).

2) N. Zuntz, Verh. d. Berl. Physiol. Ges. Arch. f. (An. u.) Physiol. **1895**, 570.

3) A. Biedl und Kolisch, Verh. d. 18. Kongr. f. innere Med. S. 573 (1900).

4) F. W. Pavy, T. G. Brodie und R. L. Siau (London), Journ. of Physiol. **29**, 467 (1903).

5) J. Wohlgemuth und J. Benzur, Biochem. Zeitschr. **21**, 460 (1909).

6) O. Löwi und E. Neubauer (Pharm. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **59**, 57 (1908).

7) S. Weber (Klinik Minkowski), Arch. f. exper. Pathol. **54**, 1 (1905).

eine aufgesetzte Salzdiurese nicht gesteigert wird. Es ist also eine Tätigkeitssteigerung besonderer Art, welche bei der Phloridzinwirkung zum Ausdrucke gelangt.

Manche Autoren waren nun geneigt, den Phloridzindiabetes in der Art zu deuten, daß sie annahmen, der normale Blutzucker werde deswegen von der Niere zurückgehalten, weil er nicht in freiem Zustande, sondern in kolloidaler Bindung vorhanden sei; beim Phloridzindiabetes werde nun diese Bindung in der Niere gesprengt und diese dadurch befähigt, den Zucker aus dem Blute abzufiltrieren. Daß unter der Phloridzinwirkung sehr große Zuckermengen im Harne erscheinen können, die nach Verbrauch der Kohlehydratvorräte des Organismus auf Kosten der Eiweißkörper immer neu geliefert werden, könnte vielleicht damit erklärt werden, daß (— etwa in der Art, wie ein Toricellisches Vakuum die Tendenz hat, Gase an sich zu ziehen —) der Organismus ein »Zuckervakuum« im Blute einfach nicht duldet, vielmehr mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln auszufüllen bestrebt ist. Gegenüber diesem Versuche, den Phloridzindiabetes zu erklären, muß aber daran erinnert werden, daß, wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, für die Existenz einer derartigen kolloidalen Zuckerbindung im Blute keine sicheren Anhaltspunkte gegeben sind.

Keinesfalls ist der Phloridzindiabetes an die glykogene Funktion der Leber geknüpft; denn *Frank* und *Isaac*[1]) konnten zeigen, daß hungernde Tiere auch nach Sistierung (oder schwerer Schädigung) derselben durch Phosphorvergiftung bei Phloridzinapplikation große Zuckermengen ausscheiden.

Die letztgenannten Autoren haben nun die, (wie ich glaube), beachtenswerte Vermutung geäußert, daß die Niere unter dem Einflusse des Phloridzins nicht nur dem Blute Zucker zu entreißen vermag, sondern auch zur Zuckersynthese befähigt wird und die Eigenschaft erlangt, aus nicht kohlehydratartigen Vorstufen Zucker neu aufzubauen. Die Beobachtung, daß bei phloridzindiabetischen Tieren nach tagelanger hochgradiger Hypoglykämie regelmäßig eine Steigerung des

Zuckerneubildung in der Niere.

1) E. Frank und S. Isaak, Verh. d. 17. Kongr. f. interne Med., Wiesbaden 1910, S. 586. Arch. f. exper. Pathol. **64**, 274, 293 (1911).

Blutzuckergehaltes beobachtet worden ist, ist in dem Sinne gedeutet worden, daß sich das Blut von der Niere aus mit Zucker anreichert. *Lépines*[1]) Beobachtung, daß bei Phloridzinvergiftung das Nierenvenenblut reicher an Zucker ist, als das arterielle, kann im gleichen Sinne verwertet werden. *Asher*[2]) hat bei Reizung der Chorda tympani eine so mächtige Vermehrung des Zuckers in dem aus der submaxillaren Speicheldrüse abströmenden Blute nachgewiesen, daß man annehmen muß, bei der Reizung trete Zucker aus den Drüsenzellen in das Blut über. Man könnte sich nun etwa vorstellen, daß in ähnlicher Weise die durch das Phloridzin gereizte Niere befähigt wird, einen Zuckerüberschuß an das Blut abzugeben. Das Wesen des Phloridzindiabetes wollen aber *Frank* und *Isaak* etwa so erklären, daß die Niere den ihr mit dem Blute zuströmenden Traubenzucker nicht mehr zu fixieren und für ihren eigenen Stoffwechsel zu verwerten vermag, daher sie für ihn durchlässig wird und ihn ausscheidet. Ganz ebenso wie die Leber im Pankreasdiabetes — auch mit dem ganz gleichen Mißerfolge — suche sie durch immer erneute Produktion den Verlust immer wieder auszugleichen. Immerhin scheint mir die Frage, ob die Phloridzinniere wirklich befähigt ist, Zucker in sich neu zu produzieren, weiterer Untersuchungen bedürftig.

Die Auffassung der Phloridzinwirkung als eines »allgemeinen Drüsendiabetes mit überragender Beteiligung der Niere« und als einer Störung der vitalen Zuckerfixation[3]) findet übrigens in dem Umstande eine Stütze, daß, wie bei einem Gallenfistelhunde gezeigt werden konnte, nach Phloridzininjektion sich nicht nur im Harne, sondern auch in der Galle Zucker findet[4]). Ein konstanter unmittelbarer Einfluß des Phloridzins auf die Glykogenbildung in der Leber konnte bei Durchblutungsversuchen nicht sichergestellt werden[5]). Man könnte sich also etwa vorstellen, daß die Zuckerausscheidung beim Phloridzindiabetes infolge der

1) R. Lépine, C. R. Soc. de Biol. **68**, 448 (1910).
2) L. Asher und Karaulow, Biochem. Zeitschr. **25**, 36 (1910).
3) E. Frank und S. Isaak, Arch. f. exper. Pathol. **64**, 326 (1910).
4) R. T. Woodyatt (Chicago), Journ. of. biol. Chem. **7**, 133 (1910).
5) B. Schöndorff und F. Suckrow (Bonn), Pflügers Arch. **138**, 538 (1911); gegenüber K. Grube, ibid. **128** (1909) und **139** (1911).

Tätigkeit von Drüsenepithelien ungefähr in der Art erfolgt, wie die Produktion des Milchzuckers in der Milchdrüse. Interessanterweise bewirkt übrigens, wie Beobachtungen an Milchkühen gelehrt haben, das Phloridzin auch eine Erhöhung des Zuckergehaltes in der Milch[1]), welche allerdings möglicherweise durch eine Eindickung derselben infolge gesteigerter Diurese genügend erklärt wird[2]). Beachtenswerterweise hat *Underhill* nach Ausschaltung der Nierenfunktion durch Phlorinzinbeibringung eine Hyperglykämie zu erzeugen vermocht[3]).

Über den allgemeinen Stoffwechsel beim Phloridzindiabetes liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Für die Relation zwischen Zucker- und Stickstoffausscheidung hat sich nach den Untersuchungen von *Graham Lusk*[4]) und seinen Mitarbeitern für phloridzindiabetische Hunde derselbe Wert ergeben, wie für diabetische Menschen. (D : N = 3,6 : 1). Bemerkenswerterweise bewirkt beim phloridzinvergifteten Tiere eine Phosphorinjektion, die beim normalen Tiere eine gewaltige Steigerung der N-Ausfuhr zur Folge hat, keine weitere Erhöhung des toxischen Eiweißzerfalles[5]). Als Symptome eines solchen wird man auch die beim Phloridzindiabetes beobachtete Steigerung der Kreatinin-[6]) und Aminosäurenausscheidung[7]) ansehen dürfen.

Aus den Untersuchungen von *G. Rosenfeld, J. Baer* u. a. geht hervor, daß eine Störung des Stickstoffgleichgewichtes, wie sie durch Hunger oder kohlehydratfreie Nahrung herbeigeführt wird, beim Phloridzintiere mit Fettmobilisierung und Azidose einhergeht. Die erstere kommt in einer Fettinfiltration der Leber zum Ausdrucke, insoferne das Fett aus

---

1) Cornevin, Compt. rend. **116**, 263 (1893).

2) C. Porcher, Compt. rend. **138**, 1475 (1908).

3) F. P. Underhill (Yale Univers. New-Haven), Journ. of. biol. Chem. **13**, 15 (1912).

4) G. Lusk, Ernährung und Stoffwechsel S. 250ff. (1910); vgl. auch: A. J. Ringer (Univ. of Pennsylvania), Journ. of biol. Chem. **12**, 431 (1912).

5) W. E. Ray, T. S. Mc Dermott und Graham Lusk, Amer. Journ. of Physiol. **3**, 139 (1899).

6) C. G. L. Wolf und E. Osterberg (Cornell Univ. New-York), Amer. Journ. of. Physiol. **28**, 71 (1911).

7) J. Yoshikawa (Kyoto), Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 475 (1911).

anderen Körperteilen verschwinden und massenhaft in die Leber einwandern kann.

Schicksale des Phloridzins im Organismus.

In Bezug auf die Schicksale, welche das Phloridzin selbst im Organismus erfährt, ist durch eine Untersuchung aus *M. Cremers*[1]) Laboratorium festgestellt worden, daß ein Teil desselben in Form einer gepaarten Glukuronsäure ausgeschieden wird. Ein anderer Teil wird anscheinend weiter verändert; immerhin gelingt es (nach Untersuchungen von *K. Gläßner* und *E. P. Pick*) das Phloridzin nach subkutaner Injektion einige Zeit im Blute und den Organen der Versuchstiere noch nachzuweisen. Bei nephrektomierten Tieren dagegen entzieht sich das Glykosid selbst nach geringen Gaben dem Nachweise, was vielleicht derart gedeutet werden kann, daß die Zerstörung der körperfremden Substanz sich im Organismus mit erhöhter Intensität vollzieht, wenn die normale Ausscheidung derselben gehindert wird[2]). Doch ist der Sachverhalt nicht klar.

Über den feineren Mechanismus der so merkwürdigen Stoffwechselwirkung des Phloridzins ist wenig bekannt. Ob *Bürckers*[3]) Beobachtung, derzufolge Phloridzin die spontane Oxydation des Traubenzuckers in alkalischer Lösung hemmt, mit der diabetogenen Wirkung etwas zu tun hat, läßt sich vorderhand schwerlich entscheiden. Bemerkenswert, wenngleich vorderhand einer Deutung kaum zugänglich, sind Versuche aus dem Laboratorium *Salkowskis*, welche gezeigt haben, daß aliphatische Alkohole mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen (Methyl-, Propyl-, Amylalkohol, Glyzerin), nicht aber solche mit gerader Zahl (wie Äthyl und Buthylalkohol) bei Phloridzintieren eine Erhöhung der Zuckerausscheidung bewirken[4]). Vielleicht

---

1) J. Schüller (Labor. M. Cremer, Köln), Zeitschr. f. Biol. **56**, 274 (1911).

2) K. Glässner und E. P. Pick (Labor. R. Paltauf), Hofmeisters Beitr. **10**, 473 (1907). Pflügers Arch. **133**, 82 (1910). J. Schüller, l. c. S. 290; vgl. dagegen E. Leschke, Arch. f. (An. u.) Physiol. **1910**, 437. Pflügers Arch. **132**, 319 (1910); **135**, 171 (1910).

3) Bürcker (Tübingen), Deutscher Physiol. Kongr. München 1911, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 1091 (1911).

4) P. Höckendorf (Chem. Abt. Pathol. Inst., Berlin), Biochem. Zeitschr. **23**, 281 (1909).

eröffnet sich von hier aus ein Pförtlein, um dem Geheimnisse der Zuckersynthese in der Phloridzinniere näher zu kommen.

Die von *E. Baer* und *Blum* entdeckte Fähigkeit der Glutarsäure, die Phloridzinglukosurie zu hemmen, wird man vermutlich mit einer Nierenwirkung der ersteren in Zusammenhang bringen müssen[1]).

Nachdem ich Ihnen nunmehr das Wesen der beiden wichtigsten, sozusagen klassischen Formen der experimentellen Glukosurie, des Pankreas- und Phloridzindiabetes, soweit mir dies eben möglich war und soweit der gegenwärtige Stand unseres Wissens dies gestattet, auseinandergesetzt habe, möchte ich Ihre Aufmerksamkeit zunächst einigen atypischen Glukosurieformen, nämlich der Lävulosurie, Pentosurie und Laktosurie zulenken.

Lävulosurie.

Was zunächst die Lävulosurie betrifft, nimmt die Literatur über dieselbe, wie Sie aus den einschlägigen Artikeln von *Neuberg*[2]), *Magnus-Levy*[3]) und *Umber*[4]) ersehen können, einen großen Umfang ein, — wie mir scheint, einen größeren, als ihrer wirklichen Bedeutung entspricht. Viele Fälle der älteren Literatur, welche auf Grund des polarimetrischen Verhaltens als Lävulosurie angesprochen worden sind, müßten schon deswegen ausgeschaltet werden, weil bei ihrer Beurteilung auf die Möglichkeit, daß die Linksdrehung etwa durch β-Oxybuttersäure oder durch gepaarte Glukuronsäuren hervorgerufen sein konnte, keine Rücksicht genommen worden ist.

Nachweis der Lävulose.

Man wird zur Erkennung einer Lävulosurie sich nicht mit der Feststellung einer Disproportionalität zwischen polarimetrischem Verhalten, Reduktionsvermögen und Gärungswerten begnügen dürfen, sondern direktere Reaktionen zur Anwendung bringen müssen. Es kommt da vor allem die *Seliwanoff*sche Probe in

---

1) Vgl. G. G. Wilenko, Ther. d. Gegenw. **1909**, 227. E. Frank und S. Isaak, Verh. d. 27. Kongr. f. innere Med. (Klinik Senator), Wiesbaden 1910, S. 590.

2) C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 212—219 (1907).

3) A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 385—394 (1909).

4) F. Umber, Lehrb. d. Ernährung, S. 249—253 (1909).

verschiedenen Modifikationen in Betracht, nämlich die beim Kochen mit Resorcin und Salzsäure entstehende Rotfärbung. Der Farbstoff geht bei sodaalkalischer Reaktion mit gelber Farbe in Essigäther über. Die Beurteilung des Ausfalles dieser Reaktion erfordert jedoch große Vorsicht; so kann die Gegenwart von Nitriten im Harne die Gegenwart von Lävulose vortäuschen[1]). Auch andere Farbenreaktionen sind für den Nachweis der Lävulose empfohlen worden, so die beim Kochen mit Diphenylamin und Salzsäure entstehende Blaufärbung[2]). Nach *Neuberg* bildet das assymetrische Methylphenylhydrazin $\begin{matrix}CH_3\\C_6H_5\end{matrix}\!\!>\!N\!-\!NH_2$ unter den in Betracht kommenden Zuckern nur mit der Lävulose direkt ein Osazon, mit den isomeren Aldehydzuckern (Glukose, Galaktose, Mannose) dagegen in der Regel nur die Hydrazone; *Neuberg* hält (gegenüber den Einwänden, welche gegen die Eindeutigkeit dieser Reaktion erhoben worden sind)[3]) die Brauchbarkeit derselben aufrecht[4]).

Übergang von Glukose in Lävulose.

Neben der erwähnten analytischen Schwierigkeit muß man sich aber, um die Literaturangaben über Lävulosurie richtig einzuschätzen, vor allem die Tatsache vor Augen halten, daß die Glukose und Lävulose unter der Einwirkung von Hydroxylionen außerordentlich leicht innerhalb und außerhalb des Tierkörpers ineinander übergehen können; so kann in alkalischem Zuckerharne, insbesondere beim Gebrauche alkalischer Wässer, leicht eine »urogene« Lävulosurie zustande kommen[5]). Während früher über die Lävulosurie bei Diabetes, als »gemischte Melitturie« viel gesprochen und geschrieben worden ist, sind sich die meisten neueren Untersucher darüber einig, daß eine echte Lävulosurie beim Diabetes, falls sie überhaupt vorkommt, sicherlich zu den

---

1) H. Rosin, Salkowski-Festschr. zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **34**, 917 (1904). L. Borchhardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 241 (1908); **60**, 411 (1909). H. Malfatti (Innsbruck, ibid. **58**, 544 (1909). O. Adler (Prag), Pflügers Arch. **139**, 93 (1910).

2) Vgl. die Literatur: A. Jolles, Münchener med. Wochenschr. **57**, 353 (1910).

3) R. Ofner (Prag), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3362 (1904).

4) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4616 (1904).

5) Vgl. H. Königsfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **69**, 3/4 (1909).

allergrößten Seltenheiten gehört[1]). Gegenteilige Angaben dürften in Beobachtungsfehlern eine ausreichende Erklärung finden[2]).

Reine Lävulosurie.

Eine spontane reine Lävulosurie scheint eine sehr seltene, nur in einigen wenigen Fällen einwandfrei nachgewiesene Anomalie zu sein, welche eine Beziehung zum Diabetes nicht erkennen läßt. Dieselbe wird von Lävulose- bzw. Rohrzuckerzufuhr, nicht aber von Traubenzucker beeinflußt und verschwindet bei kohlehydratfreier Kost[3]).

Was es mit dem Vorkommen der Lävulose im Fruchtwasser und Harne neugeborener Kälber[4]) für eine Bewandtnis habe, ist nicht klargestellt. Es ist mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden[5]), daß die von den Kälbern in den ersten Lebenstagen ausgeschiedene Lävulose vielleicht verschlucktem Fruchtwasser entstammen könnte.

Alimentäre Lävulosurie.

Im Laufe der letzten Jahre sind zahlreiche Beobachtungen über alimentäre Lävulosurie gesammelt worden, welche, wie *Strauß* zuerst beobachtet hat, vielfach mit einer gestörten Leberfunktion einhergeht; so konnte man eine Herabsetzung der Toleranz für Lävulose bei Lebercirrhose, hochgradiger Gallenstauung, Phosphorvergiftung u. dgl. feststellen[6]). Die Tatsache, daß eine alimentäre Lävulosurie eine häufige Begleiterscheinung der Gravidität ist (s. o.), könnte vielleicht auch mit einer Störung der Leberfunktion zusammenhängen. Derartige Funktionsstörungen stehen zum echten Diabetes in einem bemerkenswerten Gegensatze, insoferne bei diesem, wie wir gesehen haben, die Toleranz für Lävulose in geringerem Maße herabgesetzt zu sein pflegt, wie diejenige für Dextrose.

Soviel also über die Lävulosurie.

---

1) L. Borchhardt l. c. O. Adler l. c. H. Malfatti l. c. H. Chr. Geelumyden (Christiania), Zeitschr. f. klin. Med. **70**, 287 (1910).

2) Vgl. die Kritik von Borchhardt über die Arbeit von W. Voit, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 182 (1909); **60**, 411 (1909) und die Erwiderung darauf ibid, **61**, 92 (1909).

3) Vgl. die **Literatur**: F. Umber l. c. S. 250—251 und Magnus-Levy l. c. S. 391.

4) L. Langstein und C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **4**, 212 (1907).

5) A. Magnus-Levy l. c. S. 390.

6) Vgl. die **Literatur** bei F. Umber, Salkowski-Festschr. 1904 und H. Hohlweg (Gießen), Arch. f. klin. Med. **97**, 443 (1909).

Laktosurie.

Eine andere physiologisch nicht uninteressante Anomalie des Stoffwechsels ist die Laktosurie[1]).

Das Studium derselben nimmt von einer Entdeckung *Hofmeisters* aus dem Jahre 1877 seinen Ausgangspunkt, der eine im Harne von Wöchnerinnen auftretende reduzierende Substanz als Milchzucker erkannt hatte.

Man hat sich seitdem über die Bedingungen, unter denen der Milchzucker in den Harn übergeht, ziemlich klare Vorstellungen gebildet. Wir wissen, daß sowohl dem Blute, als auch den Geweben im allgemeinen die Fähigkeit abgeht, den Milchzucker hydrolytisch zu spalten und seiner Verwertung zuzuführen, daher parenteral in die Zirkulation gelangender Milchzucker, wie wir schon früher gesehen haben, mit dem Harne zur Ausscheidung gelangt. Mag sein, daß der tierische Organismus durch wiederholte Injektionen von Milchzucker bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit erlangen kann, Milchzucker parenteral zu spalten und zu verwerten[2]); jedenfalls aber geht dem normalen Organismus dieses Vermögen ab.

Laktosurie der Wöchnerinnen.

Wir werden uns daher nicht darüber wundern dürfen, daß, wenn bei einer Wöchnerin, die doch gewaltige Milchzuckermengen mit der Milch ausscheidet, das Säugegeschäft plötzlich eine Unterbrechung erfährt, die Milchdrüse nicht augenblicklich aufhören wird, Milchzucker zu produzieren. Dieser gestaute Milchzucker wird aber schließlich auf dem Wege der Resorption in das Blut und von da aus naturgemäß in den Harn gelangen. So erscheint denn, wie viele Beobachtungen gezeigt haben, die Laktosurie häufig als eine Reaktion des Organismus auf eine plötzliche Entwöhnung, die, insbesondere bei guten Ammen, lange Zeit andauern kann. Bei Milchkühen ist Laktosurie eine physiologische Erscheinung[3]).

Andererseits kann die Laktosurie aber auch schon kurz vor

---

1) **Literatur über Laktosurie:** C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **2**, 238—241 (1909). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 378—384 (1909).

2) Vgl. J. S. Leopold und A. v. Reuß (Univ. Kinderklin., Wien), Monatschr. f. Kinderheilk. **8**, 1, 453 (1909).

3) Sieg, Arch. f. Tierheilkunde **35**, 114 (1909), zit n. Jahresber. f. Tierchem. **39**, 663 (1909).

der Entbindung einsetzen, da sich um diese Zeit die Milchdrüse zu ihrem Geschäfte anschickt und das Colostrum bereits Milchzucker enthält. *C. v. Noorden* und *Zülzer* haben aber auch in Fällen von Abortus, wo von einer richtigen Colostrumbildung noch keine Rede war, die Beobachtung gemacht, daß der Organismus zu einer Milchzuckerausscheidung besonders geneigt war, in dem Sinne etwa, daß nach Zufuhr großer Dosen von Dextrose zwar nicht Glukosurie, wohl aber Laktosurie eintrat, das schwerer assimilierbare Kohlehydrat also gewissermaßen durch das leichter verbrennbare aus dem Stoffwechsel verdrängt wurde. *C. v. Noorden* hat dies als eine im Interesse des Säuglings sich vollziehende Maßregel gedeutet, insoferne der für das Säugegeschäft sich einstellende Organismus die Fähigkeit zur Milchzuckerzersetzung einbüßen soll[1]). Daß die im Harne säugender Individuen auftretende Laktose aus den Brustdrüsen stammt, scheint aus Beobachtungen hervorzugehen, denen zufolge bei säugenden Meerschweinchen die Laktose aus dem Harne verschwindet, wenn ihnen die Brustdrüsen amputiert worden sind. Andererseits liegen aber auch Beobachtungen vor, (von *P. Bert* und *Porcher*[2]) herrührend), denen zufolge die Abtragung der Milchdrüsen bei stillenden Ziegen Glukosurie (nicht Laktosurie) hervorruft. Diese (nicht ohne Widerspruch gebliebene)[3]) Beobachtung wurde in der Art gedeutet, daß die Leber darauf eingestellt ist, die in Funktion tretende Milchdrüse mit großen Traubenzuckermengen zu versehen, welche darin zu Milchzucker umgewandelt werden sollten. Wird nun dieser Traubenzucker von der Leber aus in Zirkulation gesetzt, ohne daß er, infolge Fehlens der Milchdrüsen, seinem natürlichen Zwecke zugeführt werden könnte, so wird eben eine Ausscheidung desselben im Harne der drohenden Hyperglykämie vorbeugen.

---

1) Vgl. C. Neuberg, l. c. S. 240.

2) Ch. Porcher, Compt, rend **140**, 1279 (1905); **141**, 73 (1905); Arch. internat. de Physiol. **8**, 356 (1909). Biochem. Zeitschr. **23**, 370 (1910).

3) C. Foà (Turin), Arch. d. fisiol. 8. zit. n. Biochem. Zentralbl. **8**, 1587 (1909). B. Moore und W. H. Parker (Yale Medical School), Amer. Journ. of Physiol. **4**, 239 (1900). A. Magnus-Levy und L. Zuntz, Handb. d. Biochem. **4**[I], 382 (1909).

Laktosurie der Säuglinge.

Auf einem anderen Blatte steht die Laktosurie der Säuglinge, welche von *Langstein* und *Steinitz*[1]) genauer studiert und auf eine pathologische Insuffizienz der enzymatischen Milchzuckerspaltung im Darme zurückgeführt worden ist. Es ist leicht verständlich, daß der ohne vorhergegangene Spaltung resorbierte Milchzucker, der für die Gewebe gewissermaßen eine körperfremde Substanz darstellt, im Organismus des Säuglings nicht verwertet werden kann. Bemerkenswerterweise haben übrigens *C. v. Noorden* und *Zuelzer*[2]) auch bei nicht magendarmkranken Kindern im ersten Lebensjahre ansehnliche Mengen von Laktose im Harne auftreten gesehen, wenn man der Nahrung etwa 30 g Milchzucker zugefügt hatte. Es kann auch geschehen, daß von dem vor der Resorption im Darme gespaltenen Laktoseanteile zwar die leicht assimilierbare Glukose vollständig verbrennt, die sehr viel schwerer assimilierbare Galaktosekomponente aber unzersetzt die Nieren passiert, derart, daß sich der Laktose im Harne auch Galaktose beimengt. *Luzatto*[3]) sah unter gewissen Versuchsbedingungen nach reichlicher Milchzuckerfütterung bei einem Hunde nur Galaktose, nicht aber Laktose im Harne zum Vorschein kommen.

Alimentäre Galaktosurie bei Störungen der Leberfunktion.

Es leitet uns dies zu der vieldiskutierten Frage der alimentären Galaktosurie hinüber. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Organismus die Fähigkeit besitzt, die Umwandlung der Galaktose in Traubenzucker zu vollziehen; es beweist dies einerseits der Umstand, daß Galaktose ein Glykogenbildner ist, andererseits aber auch der quantitative Übergang derselben in Harnzucker beim schweren Diabetes. Immerhin ist die Verwertbarkeit der Galaktose im Organismus sicherlich weit geringer, als diejenige der Dextrose und Lävulose. Es ist dies insbesondere bei den Fleischfressern sehr auffallend, bei denen bereits nach geringen Galaktosegaben dieser Zucker in den Harn übertreten kann[4]).

---

1) L. Langstein und F. Steinitz, Hofmeisters Beitr. **7**, 575 (1906).

2) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 56 (1907).

3) R. Luzzatto (Labor. Schmiedeberg, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **52**, 106 (1905).

4) **Literatur über alimentäre Galaktosurie:** A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 379—381 (1909)

Im Laufe der letzten Jahre hat die alimentäre Galaktosurie vielfach das Interesse der Kliniker in Anspruch genommen. Dieselben fahnden seit langer Zeit nach Mitteln, welche eine Beurteilung des Leberzustandes beim lebenden Menschen auf chemischem Wege gestatten. Nach den Untersuchungen *R. Bauers*[1]) aus der *v. Neusser*schen Klinik, welche von vielen Seiten her eine Bestätigung erfahren haben[2]), scheint nun die alimentäre Galaktosurie immerhin die Möglichkeit zu gewähren, um eine Prüfung der Leberfunktion innerhalb gewisser Grenzen vorzunehmen. Während Lebergesunde nach Zufuhr von 30—40 g Galaktose fast die Gesamtmenge dieses Zuckers zerstören, pflegt bei gewissen Störungen der Leberfunktion ein ansehnlicher Bruchteil desselben im Harne zum Vorscheine zu kommen. Nach *Bauer*s Ansicht fällt die Probe auf alimentäre Galaktosurie bei Lebercirrhosen verschiedener Art, bei katarrhalischem Ikterus, bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie und tuberkulöser Fettleber positiv aus; dagegen soll sie bei der Stauungsleber, bei Cholelithiasis, bei Karzinomen, Tumoren, Echinokokken und Abszessen, sowie bei perihepatitischen Prozessen ebenso negativ sein, wie bei allen anderen Erkrankungen, bei denen die Leber nicht beteiligt ist. Doch ist auch diese Regel nicht ohne Ausnahme. So fand sich alimentäre Galaktosurie in einzelnen Fällen von *Basedow*, sowie in einem kürzlich auf *Ortner*s Klinik beobachteten Falle von paroxysmaler Tachykardie, der Zeichen von Vagotonie und Sympathicotonie aufwies[3]); bei Fällen solcher Art scheint übrigens die alimentäre Galaktosurie mit alimentärer Glukosurie vergesellschaftet zu sein.

Es ist *Bierry* gelungen, eine alimentäre Galaktosurie künstlich zu erzeugen, indem er durch Chloroforminjektionen bei Hunden Leberläsionen schwerer Art hervorrief. Milchzucker

1) R. Bauer, Wien. med. Wochenschr. **1906**, 21, 2537. Deutsche med. Wochenschr. **1908**, Nr. 35. Wiener klin. Wochenschr. **1912**, 939—941; vgl. dort die **Literatur.**

2) v. Reuß, Bondi und König, Neugebauer, Jehn und Reiß u. a.

3) H. Politzer (Klinik Ortner, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1912**, 1303; vgl. auch: E. Reiß und W. Jehn, R. Roubitschek (Klin. Schwenkenbecher, Frankfurt a. M.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 187, 225 (1912).

verursacht bei solchen Tieren schon in Mengen von ein bis zwei Gramm, die vom normalen Tiere glatt verwertet werden, eine Ausscheidung von Galaktose im Harne[1]).

Eine weitere, zwar seltene, jedoch in physiologischer Hinsicht hochinteressante Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels ist die Pentosurie. Pentosurie[2]), welche im Jahre 1892 von *Salkowski* entdeckt worden ist.

Ich hatte schon früher Gelegenheit (Bd. I, S. 117ff.), Sie auf die wichtige Rolle aufmerksam zu machen, welche die Pentosen beim Aufbaue tierischer und pflanzlicher Gewebe spielen. *Carl Neuberg*s schöne Untersuchungen lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß der in den Nukleoproteiden des Tierreiches in so λ-Xylose. allgemeiner Verbreitung vorkommende Zucker die λ-Xylose ist. Die Entdeckung *Neuberg*s und *Salkowski*s, welche bei der Fäulnis Glukuronsäure in λ-Xylose übergehen sahen,

$$COOH.[CH(OH)]_4.COH—CO_2=CH_2.OH.[CH(OH)]_3.COH$$

hat das Dunkel, welches die Entstehung der Organpentose bis dahin umgeben hat, erhellt. Wir werden schwerlich mit der Vermutung fehlgehen, daß die Glukose unter gewissen physiologischen Verhältnissen durch Oxydation in Glukuronsäure und diese durch Kohlensäureabspaltung in die Organpentose übergehen kann, wenngleich ein solcher Zusammenhang bisher nicht bis zu der Stufe der Gewißheit erhoben werden konnte.

Eine andere bedeutsame Beziehung der Pentosen zu Vorgängen des tierischen Stoffwechsels ergibt sich aus dem Umstande, daß Pentosane, die Muttersubstanzen der Pentosen, im Pflanzenreiche weit verbreitet vorkommen. Welche Rolle dieselben bei der Ernährung der Pflanzenfresser spielen, wird man leicht ermessen können, wenn man sich vergegenwärtigt, daß manche Futterstoffe zu einem Viertel und darüber aus Pentosanen bestehen. Wenngleich ein direkter Übergang von Pentosen in Traubenzucker bzw. Glykogen recht wenig wahrscheinlich geworden ist (siehe o.

---

1) H. Bierry, C. R. Soc. de Biol. **61**, 204 (1906).

2) **Literatur über Pentosurie:** C. Neuberg, Ergebn. d. Physiol. **3**[I], 405—410 (1904) und v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. II. Aufl. **2**, 219—224 (1907). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem **4**[I], 395—406 (1909). F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. S. 242—248 (1909).

Seite 227) und ja auch nur mit Hilfe komplizierter synthetischer Vorgänge denkbar wäre, ist es auch andererseits von vornherein wenig wahrscheinlich, daß die Pentosen (etwa durch Gärungsvorgänge im Darme) derart zerstört werden, daß sie als Energiequellen für den Organismus gänzlich verloren gehen[1]). Während Pflanzenfresser recht große Mengen von Pentosen zu verbrennen vermögen, liegt die Assimilationsgrenze für solche beim Menschen (trotzdem auch dieser nach Zufuhr größerer Pentosenmengen immerhin einen Teil derselben in seinem Organismus zerstört) auffallend niedrig; derart, daß schon nach Aufnahme von einem Gramm oder einem Bruchteile eines Grammes von Xylose, Arabinose, Rhamnose u. dgl. die Pentosenreaktionen im Harne positiv ausfallen können. Es ist daher nicht zu verwundern, daß eine alimentäre Pentosurie geringen Grades (wie die Beobachtungen *F. Blumenthals* und anderer gelehrt haben), insbesondere nach dem Genusse von Früchten (Kirschen, Pflaumen, Äpfeln) und anderen Vegetabilien ein anscheinend häufiger Befund ist.

Alimentäre Pentosurie.

Verständlich ist es auch, daß, (wie seinerzeit *E. Külz* und *J. Vogel* festgestellt haben), sich dem Traubenzucker im Harne schwer diabetischer Menschen und pankreasdiabetischer Hunde eine kleine Menge einer Pentose beimengen kann. Die Natur dieses Fünfkohlenstoffzuckers scheint nicht sichergestellt, ja nicht einmal seine optische Aktivität geprüft zu sein[2]). Es liegt aber wohl am nächsten, zu vermuten, daß ein Bruchteil jener Organpentosen, welche bei Gewebseinschmelzung aus den Nukleoproteiden in Freiheit gesetzt werden, im Harne zum Vorschein kommen kann. Daß eine Pentosenverarmung nicht ohne weiteres in den Organen pankreas- und phloridzindiabetischer Tiere analytisch nachweisbar ist[3]), wird diese Auffassung nicht umstürzen können.

Pentosurie beim Diabetes.

---

1) **Literatur über Pentosane als Nährstoffe**: A. Magnus-Levy l. c. S. 396—398.

2) C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 223 (1907); vgl. auch: W. Voit (Sandmeyers Sanatorium), Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. **12**, 659 (1909).

3) St. Mancini (Siena), Arch. di Farmakol. **5**, 309 (1906), zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **20**, 642 (1906); vgl. auch L. Caminotti, Biochem. Zeitschr. **22**, 106 (1909).

Chronische Pentosurie.

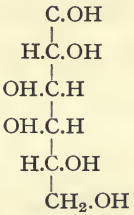
Als einem völligen Rätsel stehen wir dagegen der eigentlichen Pentosurie gegenüber.

Es ist dies eine ziemlich seltene Stoffwechselanomalie. Vor einigen Jahren hatte man aus der ganzen Literatur erst etwa 20 Fälle derselben zusammengesucht. Einige der Fälle betreffen neuropathisch veranlagte Individuen, Kokainisten und Morphinisten, bei einigen ist eine familiäre Disposition erkennbar. Besondere klinische Symptome verursacht die Anomalie nicht. *Carl Neuberg*, dem die Chemie und Physiologie der Kohlehydrate so viele wichtige Fortschritte verdankt, hat auch festgestellt, daß der bei dem von ihm beobachteten Falle chronischer Pentosurie zur Ausscheidung gelangende Zucker von der Organpentose, der λ-Xylose, grundverschieden ist und daß es sich dabei um inaktive Arabinose handelt. »Es ist eine bekannte Erscheinung« sagt *Neuberg*[1]), »daß Lebewesen jeglicher Art ausschließlich die optisch-aktiven Formen erzeugen und razemische, die ihnen geboten werden, durch Verbrauch der einen Komponente aktivieren. Das Beispiel der inaktiven Harnpentose ist der erste Fall für das Auftreten eines Razemkörpers im tierischen Organismus. Durch die Konstitution der Harnpentose ist die Pentosurie als eine Erscheinung sui generis charakterisiert«. Während die inaktive Arabinose, wenn dieselbe in den Organismus eines gesunden Individuums eingeführt wird, (wie *Neuberg* und *Wohlgemuth* gezeigt haben), eine Spaltung in ihre beiden Komponenten erfährt, derart, daß die eine zerstört wird, die andere jedoch, die δ-Arabinose im Harne erscheint, sehen wir, daß dieses Spaltungsvermögen dem Organismus des Pentosurikers abhanden kommen kann. *O. af Klercker*[2]) folgert übrigens aus seinen Beobachtungen, daß bei der Pentosurie die beiden spiegelbildisomeren Pentosen in sehr wechselnden Verhältnissen ausgeschieden werden. Während sie sich zuweilen, wie beim *Neuberg*schen Falle, das Gleichgewicht halten, kann unter Umständen auch die λ-Komponente das Übergewicht haben. Aus welcher Quelle die Arabinose stammt, ist unbekannt. Ihre Ausscheidung

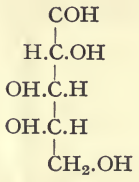
1) C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 221 (1907).

2) O. af Klercker (med. chem. Inst., Lund), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 277 (1912).

ist (nach *Blumenthal* und *Bial*) unabhängig von dem Pentosegehalte verfütterter Nukleoproteide. An einen Zusammenhang mit den in den Organproteiden gebundenen Pentosen ist um so weniger zu denken, als der gesamte Pentosenvorrat des menschlichen Organismus auf nur etwa 10 g geschätzt wird, die Menge der an einem einzigen Tage zur Ausscheidung gelangenden Harnpentose aber 30 g und darüber betragen kann. Verfütterte Xylose kann beim Pentosuriker (ganz ebenso wie beim Gesunden) teilweise in den Harn übergehen. Ebensowenig hat sich irgend eine Beziehung der Pentosurie zum Stoffwechsel der Dextrose ergeben; sie wird von totaler Kohlehydratentziehung ebensowenig beeinflußt, wie von Phloridzingaben; auch die Glukuronsäureausscheidung findet nach Zufuhr von Chloral oder Menthol (nach *Blumenthal* und *Bial*) im normalen Ausmaße statt. Es bleibt uns also nichts übrig, als festzustellen, daß der Pentosuriker seine Harnpentose auf synthetischem Wege aufbaut; wo, wie und warum er dies tut, ist uns unbekannt. *Neuberg* hat auf Grund der sterischen Konfiguration auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Galaktose und Arabinose hingewiesen:



d-Galaktose



l-Arabinose.

Im Anschlusse daran hat *Luzzatto*[1]) bei einem Falle von Pentosurie festgestellt, daß selbst die Einführung großer Mengen von Glukose, Rohrzucker oder Stärke dieselbe in keiner Weise zu modifizieren vermochte. Wurde dagegen Galaktose eingeführt, so wurde diese zwar auch zum allergrößten Teile zerstört; ein kleiner Teil derselben soll aber angeblich in Pentose übergegangen sein und die Menge des Fünfkohlenstoffzuckers vermehrt

1) R. Luzzatto (Camerino), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg Festschr. **1908**, 366.

haben. Eine Nachprüfung dieser Beobachtung mit einer verfeinerten Methodik, welche die Möglichkeit bietet, Pentosen und Hexosen quantitativ auseinanderzuhalten, wäre recht erwünscht.

Nachweis der Pentosen.

Die meisten Pentosuriker sind eine Zeitlang für Diabetiker gehalten und als solche behandelt worden. Und doch ist der Nachweis einer Pentosurie durchaus nicht schwierig. Schon bei Anstellung der *Fehling*schen Probe wird es einem aufmerksamen Beobachter auffallen, daß die Flüssigkeit zunächst klar bleibt und erst nach längerem Sieden plötzlich und stoßweise reduziert wird. Diese Erscheinung findet nach *Neuberg* in dem Umstande ihre Erklärung, daß die Pentose sich im Harne in Form eines Ureides finden kann.

$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-COH+\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\!\!>\!CO=$$
$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-CH=N\!\!>\!CO+H_2O$$

Erst nach Maßgabe, als ein solches Ureid durch hydrolytische Einwirkungen aufgespalten, die Aldehydgruppe demnach freigelegt wird, kann die Reduktion vor sich gehen; daher sicherlich viele Angaben über den Pentosegehalt von Harnen viel zu niedrig sind.

Bei einiger Aufmerksamkeit wird es dann bei Untersuchung eines Pentosurikerharnes eventuell auffallen, daß der reduzierende Harn weder gärfähig noch optisch aktiv ist. Die Phenylhydrazinprobe gibt schöne gelbe Osazonnadeln, deren Schmelzpunkt aber bedeutend niedriger liegt, als derjenige des Glukosazons. Die Überführung der Arabinose in ein Diphenylhydrazon ist nach *Neuberg* und *Wohlgemuth* auch für die quantitative Bestimmung der Arabinose bei Gegenwart anderer Kohlehydrate verwertbar. Schließlich sind die *Tollens*schen Proben in ihren verschiedenen Modifikationen, nämlich die grünblaue Färbung beim Erhitzen mit Orcin und Salzsäure, sowie die analoge Rotfärbung mit Phloroglucin und das spektrale Verhalten der mit Amylalkohol ausgeschüttelten Farbstoffe, sehr wohl brauchbar, wenn auch nicht absolut eindeutig. *Jolles* empfiehlt, das isolierte Pentosazon der Destillation mit Salzsäure und sodann das furfurolhaltige Destillat der Orcinprobe zu unterwerfen; es soll so einer

Verwechslung der Pentose mit einer Hexose oder einer gepaarten Glukuronsäure vorgebeugt werden[1]).

Im Anschlusse an die Besprechung der Pentosurie möchte ich die Reaktion von *Cammidge*, welche während der letzten Jahre so viel Staub aufgewirbelt hat, kurz erörtern. Reaktion von Cammidge.

Cammidge[2]) hat vor einigen Jahren mitgeteilt, daß er eine für chronische Pankreaserkrankungen charakteristische Harnreaktion gefunden zu haben glaube. Die derselben zugrunde liegende Substanz konnte in der Weise dargestellt werden, daß der mit Salzsäure gekochte und mit Bleikarbonat neutralisierte Harn mit ammoniakalischem Blei gefällt wurde. Aus dem Niederschlage konnte nun durch Zerlegen mit Schwefelwasserstoff eine Lösung gewonnen werden, welche die gewöhnlichen Kohlehydratreaktionen und ein Osazon, (anscheinend ein Pentosazon), gab. *Cammidge*, der diese Reaktion bei Hunden, bei denen durch Eingriffe eine Pankreatitis künstlich hervorgerufen worden war, auftreten sah, gab derselben, eine wie ich glaube, richtige Deutung, indem er sie mit der Ausscheidung von Fünfkohlenstoffzuckern, die den zerfallenden Nukleoproteiden des (sehr pentosereichen) Pankreasgewebes entstammen, in Zusammenhang brachte. Viele spätere Untersucher haben den etwas umständlichen Vorgang von *Cammidge* erheblich vereinfacht, insoferne sie sich mit dem Nachweise begnügten, daß aus einem anscheinend zuckerfreien Harne nach Salzsäurehydrolyse ein Osazon darstellbar sei.

Die Mitteilung von *Cammidge* hat eine wahre Flut von Publikationen hervorgerufen. Ich bitte Sie, mir die Aufzählung derselben erlassen zu wollen. Wer dazu Lust hat, wird in den letzten Jahrgängen der Zentralblätter leicht einige Dutzende derselben ausfindig machen können. Ich habe oft darüber nachgedacht, von welchen Faktoren das Interesse, welches das große medizinische Publikum einer Beobachtung aus dem Gebiete meines Faches entgegenbringt, denn eigentlich zusammenhängt. Daß sich das Interesse vor allem solchen Gegenständen zuwendet, welche eine unmittelbare Nutzanwendung für die medizinische

1) A. Jolles, Biochem. Zeitschr. **2**, 243 (1906); Münchener med. Wochenschr. **57**, 353 (1910).

2) P. T. Cammidge, Proc. Roy. Soc. London. Serie B. **81**, 372 (1909).

Praxis erhoffen lassen, ist durchaus begreiflich. Nicht im gleichen Maße verständlich aber ist die Tatsache, daß sich das größte Interesse vielfach nicht etwa für klare und unzweideutige neue Tatsachen, die doch die wirklichen Fortschritte darstellen, kundgibt, sich vielmehr mit Vorliebe unklaren, verschwommenen und vieldeutigen Erscheinungen zuwendet, bei denen von einer wirklichen Präzisierung chemischer und physiologischer Begriffe gar keine Rede sein kann. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich dies mit dem Umstande in Zusammenhang bringe, daß es sehr viele Leute gibt, die auf die ziemlich großen Unbequemlichkeiten, die ein geregelter chemischer Lehrgang mit sich bringt, herzlich gerne verzichten; die jedoch im eigenen Interesse, sowie in demjenigen der Nachwelt nicht darauf verzichten wollen, ein neues Sternlein am Firmamente biochemischer Forschung erglänzen zu lassen. Dieselben haben nun erfahrungsgemäß eine unüberwindliche und instinktive Vorliebe für solche Forschungsgebiete, wo das Entdecken wesentlich leichter ist, als die Kontrolle der gemachten Entdeckungen durch andere.

Um nun aber zu der Reaktion von *Cammidge* zurückzukehren, lauten die Meinungen hinsichtlich der praktischen Verwendbarkeit derselben für die Zwecke der funktionellen Diagnostik der Pankreaserkrankungen durchaus widersprechend. Was die Natur derselben betrifft, scheint mir aus einigen Untersuchungen kritischer Art[1]) zur Genüge hervorzugehen, daß dieselbe weder eindeutig noch zuverlässig ist. Es handelt sich dabei offenbar gar nicht um einen einheitlichen Körper, vielmehr kann das Vorhandensein irgend eines Poly- oder Dysaccharides im Harne die Abspaltung einer osazonbildenden Atomgruppe herbeiführen. Bereits die geringen Mengen von polymeren Kohlehydraten, die normalerweise, besonders nach zuckerreicher Nahrung[2]) im Harne vor-

1) O. Schumm und Hegler, Münchener med. Wochenschr. **56**, 1878 (1909) Mitt. a. d. Hamburgischen Staatskrankenanstalten **11**, 1910 (zit. n. Zentralbl. f. die ges. Biol. **10**, Nr. 1933). L. Grimbert u. R. Bernier, Journ. de Pharm. et de Chim. **30**, 529 (1909); zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, Nr. 1643. J. E. Schmidt (Klinik Enderlen, Würzburg). Mitt. a. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. **20**, 426 (1909).

2) Vgl. R. Wilheim, 8. internat. Physiol. Kongr., Wien 1910. (Es scheint sich dabei um eine Synthese von Mono- zu Polysacchariden, die in den Harn übertreten, zu handeln.)

kommen, können einen positiven Ausfall der Reaktion bewirken, welche andererseits aber auch zu der Ausscheidung von Glukuronsäuren und Pentosen in Beziehung stehen kann. Sie darf daher auch nicht für spezifisch für Pankreaszerfall gelten; schon darum nicht, weil jeder wirkliche Kernzerfall in den Geweben, wie wir gesehen haben, den Übertritt von Pentosen in den Harn zur Folge haben kann. Es ist übrigens leicht verständlich, daß der besonders hohe Pentosengehalt des Pankreas, (welches etwa fünf mal mehr Pentose enthalten soll, als die Leber und andere drüsige Organe und etwa 20 mal mehr als die Muskeln)[1]), einen Übertritt von Pentosen in den Harn beim Zerfalle dieses Organes begünstigt. Die Untersuchung des Harnes auf Pentosen dürfte daher für die Diagnose von Pankreaserkrankungen nicht ohne Wert sein.

Experimentelle Glukosurien verschiedener Art.

Mit den bisher erörterten Beispielen von Zuckerausscheidung im Harne ist die Zahl der bekannten Typen einer solchen Stoffwechselanomalie noch lange nicht erschöpft. Wir kennen noch eine große Zahl von Möglichkeiten, experimentelle Glukosurien durch Eingriffe der allerverschiedensten Art auszulösen. Die Übersicht über dieselben wird wesentlich erleichtert, wenn wir, *L. Pollak* folgend[2]), die Glukosurien infolge Nierenwirkung von vornherein von den Glukosurien infolge Hyperglykämie abtrennen.

Renale Glukosurien.

Zu der ersteren Kategorie gehören, außer dem bereits besprochenen Phloridzindiabetes, noch gewisse, durch Nierengifte hervorgerufene Glukosurien. Nach *Ellinger* und *Seelig* kann man bei Kaninchen in einem bestimmten Stadium der Cantharidinvergiftung keine Suprareninglukosurie mehr erzeugen und auch die Zuckerausscheidung pankreasdiabetischer Hunde durch Nierenschädigung herabdrücken[3]). In diesem Stadium der Vergiftung kann man nun durch Superposition einer Uranvergiftung nach

1) G. Grund (Labor. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 111 (1902).

2) L. Pollak (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 366 (1909).

3) A. Ellinger und A. Seelig (Königsberg), Münchener med. Wochenschr. **1905**, 345, 499 und Festschr. f. M. Jaffe S. 349 (1901).

L. Pollak[1]) noch Glukosurie erzeugen, obwohl durch eine solche die Blutzuckerwerte wenig oder gar nicht über die Norm gehoben werden. Es wird dies in der Weise gedeutet, daß während das Cantharidin die Durchgängigkeit der Nierengefäße für Zucker aufhebt, das Uran dieselben abnorm durchgängig macht, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch bei der Chrom- und Sublimatglukosurie ein ähnlicher Entstehungsmechanismus mit im Spiele ist. Auch bei Menschen mit chronischer Nephritis ist in vereinzelten Fällen eine Nierenglukosurie beobachtet worden.

Die große Kategorie der mit Hyperglykämie einhergehenden Glukosurien umfaßt nach *L. Pollak*, (abgesehen von dem eine Ausnahmsstellung einnehmenden Pankreasdiabetes), zahlreiche durch Sympathikusreizung wirksame Glukosurien. Die glukosurieauslösenden Faktoren gruppieren sich wiederum zu zwei Kategorien: Einerseits solche, welche (analog der Piqûre) eine Reizung nervöser Zentren bedingen, (die auf dem Wege der sympathischen Bahnen, speziell der Splanchnici zur Leber fortgeleitet wird und die letztere veranlaßt, ihre Glykogendepots auszuschütten); andererseits aber solche, welche, (analog dem Suprarenin), eine Reizung peripherer Sympathikusendigungen verursachen.

Zuckerstich. Das Wesen des Zuckerstiches von *Claude Bernard* ist soweit aufgeklärt, daß wir wissen, auf welchen Wegen jene Nervenimpulse verlaufen, welche die sich nach Verletzung des Bodens des vierten Hirnventrikels einstellende Glukosurie auslösen. Diese Nervenbahn verläuft vom »Zuckerzentrum« aus in das Halsmark, von da aus durch Verbindungsäste in das untere Hals- und obere Brustganglion des Sympathikus und von da aus weiter durch die Bahnen der Splanchnici zur Leber. Wir wissen ferner, daß die Reizung des zentralen Vagusstumpfes und zahlreicher sensibler (und insbesondere auch visceraler) Nerven das Zuckerzentrum in Aktion zu setzen vermag und daß die verschiedensten anatomischen Läsionen des Zentralnervensystems (durch Traumen, Tumoren, Abszesse, Blutungen u. dgl.) im gleichen Sinne wirken können. Auch psychische Affekte können zur Glukosurie führen. So hat man bei Katzen, die in

1) L. Pollak (pharmakol. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **64**, 415 (1911).

einen Käfig gesperrt und eine halbe Stunde lang von einem Hunde angebellt worden waren, derart, daß ihnen der Widersacher offenkundig »auf die Nerven ging«, Glukosurie beobachtet[1]).

Man hat gar keinen Grund, an einer Beziehung der Leber und einer Ausschüttung ihres Glykogenbestandes zum Zuckerstiche zu zweifeln. Der Mechanismus dieses Vorganges ist aber noch durchaus nicht nach allen Richtungen klar gestellt. Erst vor kurzem haben zwei französische Forscher (*Wertheimer* und *Battez*) darauf aufmerksam gemacht, daß der Zuckerstich auch bei Tieren gelingt, die so große Atropindosen erhalten hatten, daß alle Sekretionsnerven unerregbar geworden waren; sie halten dementsprechend den Zusammenhang der Zuckerstich-Glukosurie mit einem Erregungszustande glykosekretorischer Nerven für durchaus fraglich[2]). Auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges der Piqûreglukosurie und der sekretorischen Tätigkeit der Nebenniere werde ich in der nächsten Vorlesung, wenn von der Beziehung der »Drüsen mit innerer Sekretion« zum Kohlehydratstoffwechsel die Rede sein wird, ausführlich zurückkommen.

Ich möchte Sie bei dieser Gelegenheit noch darauf aufmerksam machen, daß man nach Untersuchungen von *Minkowski*, *Bedard*, *Pflüger* und anderen Autoren[3]) nach operativen Eingriffen der mannigfachsten Art Glukosurie beobachtet; dies ist nach *Pflüger* insbesondere bei Reizung des Darmes und des Peritoneums der Fall. Nach *Zak* kann schon die mechanische Reizung des Darmes durch Einführung eines Drainrohres diesen Effekt hervorrufen. *Ulrich Rose* sah nach einfacher Laparotomie bei Kaninchen regelmäßig eine Hyperglykämie, zuweilen aber auch eine Glukosurie eintreten. Schließlich vermochten *Kreidl* und *Winkler*[4]) zu zeigen, daß nach Eröffnung der Bauchhöhle bei Hunden und Katzen, seltener bei Kaninchen fast regelmäßig Zucker im Harne zu finden ist. Man wird schwerlich mit der

1) W. B. Cannon, A. T. Strohl und W. S. Wright (Harvard Med. School), Amer. Journ. of Physiol. **29**, 280 (1911).

2) E. Wertheimer und G. Battez, Arch. internat. de Physiol. **9**, 140, 363 (1910); C. R. Soc. de Biol. **66**, 1059 (1909).

3) Rose, Zak, Gaulthier, Eichler und Silbergleit, Visentini.

4) F. Winkler (unter Leitung von A. Kreidl, Wien), Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 8 (1910); vgl. dort die Literatur.

Vermutung fehlgehen, daß es sich bei allen derartigen Wirkungen, ähnlich wie bei der Piqûre, um eine Beeinflussung sympathischer Nervenapparate und um eine Ausschüttung von Glykogen aus den Depots handelt.

Toxische Glukosurien.

L. Pollak ist geneigt, manche Formen toxischer Glukosurie, wie diejenige im Verlaufe der Koffein- und Strychninvergiftung, auf eine der Piqûre analoge zentrale Nervenreizung zurückzuführen. Für andere chemische Noxen, wie Äther, Chloroform, Morphium, Amylnitrit, Kurare, Kohlenoxyd sind die verschiedensten Erklärungsmöglichkeiten erörtert worden, ohne daß bisher darüber Einigung erzielt worden wäre[1]).

Salzglukosurie.

Auf eine direkte Reizung des Zuckerzentrums wird auch die »Salzglukosurie« bezogen. Die Injektion größerer Mengen einer verdünnten (etwa 1prozentigen) Kochsalzlösung in das Gefäßsystem eines Tieres kann nach *M. H. Fischer* eine Glukosurie auslösen, welche nach Durchschneidung der Splanchnici ausbleibt. Eine Glukosurie viel schwereren Grades kann man jedoch erzielen, wenn man die Salzlösung, statt in eine Vene, direkt in die Arteria vertebralis des Versuchstieres einströmen und so direkt auf die nervösen Zentren einwirken läßt. Auch Injektion von Seewasser, das auf den osmotischen Druck des Blutes verdünnt worden ist, bewirkt Glukosurie. Die durch Kochsalz hervorgerufene Glukosurie kann bis zu einem gewissen Grade durch Injektion von Kalium- und Calciumsalzen gehemmt werden[2]). Die Injektion konzentrierter Salzlösungen erzeugt ausgesprochene Hyperglykämie, wobei jedoch (anscheinend infolge einer Änderung der osmotischen Druckverhältnisse) die Nierenarbeit gestört ist und die Glukosurie ausbleiben kann[3]).

Abkühlungs-Glukosurie.

Einer kurzen Erwähnung bedarf schließlich auch noch die »Abkühlungsglukosurie«, die von *Böhm* und *Hoffmann* und später von *Araki* beobachtet worden ist, wenn sie die Körpertemperatur warmblütiger Tiere durch kalte Bäder, Einpacken

1) **Literatur über toxische Glukosurien:** K. Glässner, Wiener klin. Wochenschr. **1909** Nr. 26.

2) M. H. Fischer, Pflügers Arch. **109**, 1 (1905) u. frühere Mitteilungen. O. H. Brown, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 378 (1904). T. C. Burnett (Univ. of California), Journ. of biol. Chem. **4**, 57; **5**, 351 (1908).

3) G. Wilenko (Lemberg), Arch. f. exper. Pathol. **66**, 143 (1911).

in Schnee u. dgl. auf ein tiefes Niveau herabgedrückt hatten. *Glässner*[1]) konnte bei Individuen, die einen Selbstmordversuch durch einen Sprung ins kalte Wasser unternommen hatten, gleichfalls Glukosurie nachweisen. Ob das gleichzeitige Auftreten von Milchsäure, das auf eine Zusammenwirkung von Sauerstoffarmut und gesteigerter Muskeltätigkeit zu beziehen sein dürfte, zu der Glukosurie eine unmittelbare Beziehung hat, mag dahingestellt bleiben. Auch bei Fröschen kommt es infolge intensiver Kältewirkung zu einer Glukosurie, die von *M. Löwit*[2]) in dem Sinne gedeutet worden ist, daß die oxydativen Prozesse behindert werden und daß infolgedessen eine Störung des Zuckerverbrauches, eine Schädigung der Nierendichtigkeit und Glukosurie zustande kommen kann.

1) K. Glässner, Wiener klin. Wochenschr. **1906**, S. 30.
2) M. Löwit, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 1908.

XXXVIII. Vorlesung.

Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum Kohlehydratstoffwechsel. — Glukuronsäuren.

Beziehungen der Nebenniere zum Kohlehydratstoffwechsel.

Im Verlaufe von einer Reihe früherer Vorlesungen habe ich mich bemüht, Ihnen auseinanderzusetzen, was wir über die Rolle und Bedeutung der »Drüsen mit innerer Sekretion« der Hauptsache nach wissen. Eine wichtige Seite dieses physiologischen Problemes ist aber damals noch nicht zu ihrem Rechte gelangt: die Beziehung dieser rätselhaften Organe zum Kohlehydratstoffwechsel. In der heutigen Vorlesung beabsichtige ich nun, das Versäumte nachzuholen und ich will mich bemühen, Ihnen den Stand der Frage in objektiver Weise auseinanderzusetzen. Sie mögen dann selbst darüber urteilen, inwieweit das im Laufe der letzten Jahre so vielfach hervortretende Bestreben, in die Mysterien des normalen und pathologischen Kohlehydratstoffwechsels dadurch einzudringen, daß man sie mit den nicht minder geheimnisvollen und dunklen Mysterien der »Drüsen ohne Ausführungsgang« zu einem organischen Ganzen verwebt, berechtigt erscheint.

Wesen des Nebennierendiabetes.

Der Gedankengang, der uns heute näher beschäftigen soll, nimmt von der Entdeckung des Nebennierendiabetes[1]) seinen Ausgangspunkt.

F. Blum in Frankfurt a. Main hat im Jahre 1901 die merkwürdige und wichtige Entdeckung gemacht, daß die Injektion des blutdrucksteigernden Bestandteiles der Nebenniere, (dem

1) **Literatur über den Nebennierendiabetes:** A. Biedl, Innere Sekretion, S. 202—204 (1910). R. Hirsch, Handb. d. Biochem. **3**, 322—325 (1910). G. Bayer, Ergebn. d. pathol. Anat. **14**, 101—105, 117—119 (1910).

heutigen Stande des Wissens nach also des Suprarenins oder Adrenalins), bei verschiedenen Versuchstieren eine intensive Glukosurie von kurzer Dauer zur Folge hat. Das außerordentlich große Interesse, daß von klinischer und physiologischer Seite her dem Diabetesprobleme stets entgegengebracht worden ist, macht die auch heute noch nicht versiegende Flut von Publikationen begreiflich, welche von dieser Entdeckung her ihren Ursprung genommen hat.

Die glukosurische Wirkung des Suprarenins macht sich nur bei subkutaner, intravenöser und intraperitonaler Applikation bemerkbar. Per os sind selbst sehr große Dosen ohne Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel und Blutdruck. Die Glukosurie steht in unmittelbarer Beziehung zu den Glykogenbeständen in der Leber und zu deren Liquidation. Direkte Suprareninjektion in eine Mesenterialvene bewirkt (nach *Doyon*) eine solche in geradezu stürmischer Weise, während bei Hunden mit *Eck*scher Fistel Suprarenin weder Hyperglykämie noch Glukosurie auslöst[1]). Zwischen der Menge des im Blute vorhandenen Suprarenins und der im Harne ausgeschiedenen Zuckermenge besteht (nach Untersuchungen aus dem *Straub*schen Laboratorium) innerhalb gewisser Grenzen direkte Proportionalität. Das Vorhandensein eines Latenzstadiums findet offenbar in dem Umstande seine Erklärung, daß der Mechanismus der Zuckermobilisierung eine gewisse Zeit braucht, um in Gang zu kommen. Für den Angriffsort des Suprarenins hält *Straub*, ebenso wie Andere, dieselben Sympathikusfasern, deren zentrale Reizung den Effekt des Zuckerstiches bewirkt[2]). Da das Suprarenin an den Endigungen der sympathischen Fasern angreift, ist es verständlich, daß Splanchnicotomie die glukosurische Wirkung nicht aufhebt[3]). Wir sehen also die Leber ihre Glykogenbestände unter

1) Michaud (Kiel), Verh. d. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1911.

2) W. Straub, Münchener Med. Wochenschr. **1909**, 493. H. Ritzmann, Arch. f. exper. Pathol. **61**, 231 (1909); vgl. auch: F. P. Underhill und O. E. Closson (Yale Univ. New Haven), Amer. Journ. of Physiol. **17**, 421 (1906).

3) Vgl. L. Pollak (Pharm. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61** (1909); vgl. auch die Beobachtungen von K. Hirayama, [Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 649 (1911)] über Leitungsunterbrechung im Sympathikus durch Nikotin.

der Einwirkung des Giftes liquidieren; sind dieselben reichlich, (etwa nach vorausgegangener Kohlehydratmästung), so wird sich ein Zuckerstrom aus der Leber in das Blut ergießen. Sind die Glykogenvorräte dagegen schon früher durch die Wirkung von Hunger, Arbeit, Kälte oder auch durch vorausgegangene Suprarenininjektionen, Phloridzin u. dgl. aufgebraucht worden, so kann die Glukosurie auch ganz ausbleiben. Ich habe Ihnen aber schon früher auseinanderzusetzen Gelegenheit gehabt, daß der Organismus reichlich über Mittel verfügt, um das Zuckerniveau des Blutes konstant zu erhalten, und daß er, wenn die Kohlehydratbestände verbraucht sind, imstande ist, Zucker aus Eiweiß neu zu bilden. Ein schönes Beispiel eines derartigen Vorganges liefern uns neue Versuche von *L. Pollak*, der im Wiener pharmakologischen Institute zu zeigen vermochte, daß bei hungernden Kaninchen, die durch Strychninkrämpfe völlig glykogenfrei gemacht worden waren, wiederholte Zufuhr von Suprarenin in steigenden Dosen zu einer Glykogenanhäufung in der Leber zu führen vermag, und zwar zu einer solchen, wie sie sonst nur bei kohlehydratgefütterten Tieren zur Beobachtung gelangt. Interessanterweise erscheinen die Muskeln, welche, (als die wichtigste physiologische Verbrauchsstätte des Glykogens), im allgemeinen die Tendenz haben, die Kohlehydratbestände auf Kosten der Leber an sich zu ziehen, unter diesen Umständen ganz oder fast ganz glykogenfrei[1]).

Abhängigkeit der Suprareninglukosurie von der Nierenfunktion.

Die Suprareninglukosurie gehört ihrem Wesen nach zweifellos zu den mit einer Hyperglykämie einhergehenden Glukosurien. Ob man auch wirklich in einem gegebenen Momente nach Suprareninapplikation das Blutzuckerniveau merklich erhöht findet, hängt von der Präzision und Schnelligkeit ab, mit der die Niere einen Zuckerüberschuß aus dem Blute in den Harn befördert. Auch in dieser Hinsicht haben die Untersuchungen des Wiener pharmakologischen Institutes wichtige Aufschlüsse ergeben. So hat es sich gezeigt, daß bei Kaninchen ein Blutzuckergehalt von 0,15—0,25% nur dann zu Glukosurie führt, wenn (etwa durch

1) L. Pollak (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 166 (1909); vgl. dort die **Literatur.** Doyon und Kareff, Gatin-Gruzewska, Agadschiananz u. a.; vgl. auch: W. B. Drummond und D. Noël-Paton, Journ. of Physiol. **31**, 98 (1904).

Koffein) eine kräftige Diurese ausgelöst wird; ohne Diurese bleibt die Glukosurie aber aus. Steigt das Blutzuckerniveau über 0,25%, so bedarf es keiner Diuresensteigerung mehr, um die Glukosurie in Gang zu bringen. Nach wiederholten subkutanen Adrenalininjektionen kann aber eine Art Gewöhnung der Niere erfolgen, so daß selbst bei einem sehr hohen Blutzuckerniveau die Glukosurie ausbleibt[1]). Während durch gewisse Nierengifte (wie Chrom, Uran, Sublimat) unter Umständen bereits bei annähernd normalem Blutzuckerniveau eine Glukosurie (»Nierendiabetes«) ausgelöst werden kann, wird durch andere Arten von Nierenschädigungen (z. B. temporäre Unterbindung der Arteria renalis nach *Ellinger* und *Seelig*[2]) die Suprareninglukosurie prompt gehemmt. Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, daß Hemmungen der Suprareninglukosurie, wie sie so vielfach nach Injektion von Lymphagogis (Krebsmuskelextrakt[3]) Hirudin[4]) und Wittepepton[5])) bei Infektionskrankheiten[6]) und künstlichem Fieber[7]), nach Exstirpation beider Nebennieren[8]) und anderen schweren operativen Eingriffen, nach peritonealen Reizen[9]), (mögen dieselben nun durch Injektion von Trypsin oder durch Pankreassaft hervorgerufen sein — s. o. S. 259), nach Chlorcalciuminjektionen[10]) u. dgl. beobachtet worden sind, mit einer Alteration der Kreislaufsverhältnisse in der Niere unmittelbar zusammenhängen.

Ich habe Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt, daß man allen Grund hat, einen Übergang des Suprarenins aus dem Nebennierenmarke in den Blutstrom als einen physiologischen Vorgang zu betrachten. Es ist daher auch nicht

---

1) L. Pollak, l. c. S. 157.
2) A. Ellinger und Seelig, Münchener Med. Wochenschr. **1905**, Nr. 11.
3) A. Biedl und Offer, Wiener klin. Wochenschr. **1907**, 1530.
4) Mikulicich l. c. S. 000.
5) K. Glässner und E. Pick, Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, (1909).
6) G. Ghedini und G. Mascerpa, Folia clinica **2**, H. 3 (zit. n. Zentralbl. f. d. ges.-Biol. **11**, Nr. 2508).
7) Aronsohn, Virchows Arch. **174**, 383 (1903).
8) J. Gautrelet und L. Thomas, C. R. Soc. de Biol. **66**, 798 (1909).
9) O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Zeitschr. **31**, 113 (1911).
10) F. Schrank, Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 230 (1908).

weiter überraschend, daß es *Herter* gelungen ist, durch Ausdrücken der unverletzten, in situ befindlichen Nebennieren Glukosurie zu erzeugen.

Hypothese der regulatorischen Einwirkung des Suprarenins auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel.

Von hier aus, bis zu der Vorstellung, daß der Übergang des Suprarenins aus der Nebenniere in die Blutbahn unter physiologischen Verhältnissen, regulatorisch in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift, ist nur noch ein Schritt. So ist denn die Vorstellung aufgetaucht, daß das von der Nebenniere aus normalerweise in den Kreislauf gelangende Suprarenin sympathische Nervenendigungen in der Leber in einen Erregungszustand versetzt, (— in ähnlicher Weise, wie dies durch elektrische Reizung der Sympathici, durch den Zuckerstich, durch Reizung des zentralen Vagusstumpfes, durch die Erstickung, durch Kohlenoxyd, durch Koffein und manche Narcotica anscheinend geschieht[1]) —), und daß ein solcher Erregungszustand unter Umständen eine Ausschüttung des Leberglykogens, Hyperglykämie und Glukosurie herbeiführen kann.

Wirkt die Piqûre auf dem Umwege über die Nebenniere glukosurisch?

Daraus hat sich nun weiterhin der Gedankengang entwickelt, daß der Zuckerstich *Claude Bernard*s vielleicht gar nicht direkt auf die Leber einwirkt, vielmehr indirekt, auf dem Umweg über die Nebenniere, derart also, daß infolge des Eingriffes es zu einer Massenausschüttung von Suprarenin aus der Nebenniere in das Blut kommt und daß letzteres nunmehr einfach eine Suprareninglukosurie herbeiführt, ganz analog derjenigen, welche sich nach einer intravenösen Injektion dieser hochwirksamen Substanz in den Kreislauf einstellt.

Nachdem bereits *F. Blum*[2]), der Entdecker des Nebennierendiabetes, den Gedanken geäußert hatte, daß derselbe am meisten der Glukosurie bei der Piqûre ähnelt, von der zu untersuchen sei, ob sie nicht erst auf dem Umwege über die Nebenniere auf die Leber einwirkt, ist der Zuckerstich von mehreren Forschern von diesem Gesichtspunkte aus näher untersucht worden.

Überlegen wir zunächst einmal, welche Beobachtungstatsachen wir zu fordern berechtigt wären, um einen immerhin so

1) E. Starkenstein (Labor. J. Pohl Prag), Zeitschr. f. exper. Pathol. **10**, (1911).

2) F. Blum (Frankfurt a. M.), Pflügers Arch. **90**, 628 (1902).

komplizierten Zusammenhang, wie ihn die vorerwähnte Hypothese annimmt, als bewiesen zu betrachten.

Wir müßten zunächst erwarten, daß nach Entfernung der Nebennieren der Zuckerstich unwirksam wird. Weiterhin könnten wir mit Recht erwarten, daß eine Massenausschwemmung dieser Substanz eine nachweisbare Verarmung des Nebennierenmarkes in Bezug auf das blutdrucksteigernde Chromogen zur Folge haben sollte. Wir müßten endlich den Nachweis fordern, daß der Zuckerstich wirklich eine Überflutung des Blutes mit Suprarenin zur Folge hat. Wir wollen nun einmal näher zusehen, was die Experimente in Bezug auf jedes einzelne dieser Postulate denn eigentlich ergeben haben.

Ausbleiben der Zuckerstichwirkung nach Ausfall der Nebennieren.

Da ist zunächst die (in übereinstimmender Weise von *A. Meyer, E. Landau* und *R. H. Kahn* konstatierte) Tatsache zu erwähnen, daß die Piqûre nach Exstirpation beider Nebennieren keine Glukosurie mehr auszulösen vermag. Es ist dies merkwürdigerweise auch dann der Fall, wenn die operierten Tiere die Operation längere Zeit in voller Gesundheit überleben. Auch bleibt bei solchen die Hyperglykämie nach Splanchnicusreizung aus[1]). Die naheliegende Erklärung, daß bei nebennierenlosen Tieren einfach die Glykogenbestände reduziert seien, trifft zwar für Ratten und Hunde[2]) angeblich aber nicht für Kaninchen zu, welche die zweizeitige Exstirpation der Nebennieren bis zu einem Jahre überleben können, dabei an Gewicht zunehmen, den normalen Glykogengehalt aufweisen und sich von gesunden Tieren anscheinend eben nur dadurch unterscheiden, daß der Zuckerstich bei ihnen unwirksam ist[3]). Auch muß man beachten, daß der Ausfall der beiden Nebennieren bei Hunden, sowie bei Menschen mit Morbus Addisonii Hypoglykämie und erhöhte Zuckertoleranz zur Folge hat[4]). Besonders wichtig scheint mir aber andererseits

1) J. J. R. Macleod und R. G. Pearce, Amer. Journ. of Physiol. **29**, 419 (1912); vgl. auch die Diuretinversuche von M. Nishi (Wiener pharmakol. Inst.), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 401 (1909).

2) O. Schwarz (Labor. E. Pick, Wien), Pflügers Arch. **134**, 259 (1910). O. Porges (Klinik v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **69** 3/4 (1909); **70** (1910).

3) R. H. Kahn und E. Starkenstein (Prag), Pflügers Arch. **139**, 181 (1911).

4) O. Porges l. c.

die Feststellung, daß man auch bei nebennierenlosen Tieren durch Reizung des zentralen Vagusstumpfes Hyperglykämie zu erzeugen vermag[1]; das beweist doch in recht eindeutiger Weise, daß das »Zuckerzentrum« seine Wirkung ganz unabhängig von den Nebennieren entfalten kann. Auch scheint es mir, daß das Ausbleiben der Piqûreglukosurie und verwandter Glukosurien[2] nach Exstirpation der Nebennieren, bei der es doch nicht ohne Läsion der die Nieren umspannenden Nervennetze abgeht, (dem früher Gesagten entsprechend), in einer Schädigung der Nierenzirkulation eine naheliegende und ganz ausreichende Erklärung finden dürfte.

Chromierbarkeit der Nebenniere.

Dem zweiten unserer Postulate entspricht tatsächlich eine Beobachtung von *Kahn*. »Exstirpiert man beim Kaninchen eine Nebenniere, macht den Zuckerstich und exstirpiert einige Zeit nach dem Auftreten der Glukosurie die andere Nebenniere, so erweist sich beim Vergleiche beider das an zweiter Stelle exstirpierte Organ hochgradig verändert. Die Chromierbarkeit ist zum größten Teile geschwunden, seine Zellen sind arm an Granulis und reich an Vakuolen, seine feineren Gefäße sind größtenteils erweitert und sein Adrenalingehalt hat sehr abgenommen. Durchschneidung eines Splanchnicus schützt die von ihm versorgte Nebenniere vor diesen Veränderungen nach dem Zuckerstiche[3]«.

Frage der Suprarenin-vermehrung nach dem Zuckerstiche.

Wie steht es aber nun mit dem dritten und wichtigsten unserer Postulate, mit dem die ganze Hypothese steht und fällt, mit dem Nachweise einer Suprareninvermehrung im Blute nach dem Zuckerstiche? Nachdem *Watermann* und *Smit*[4] mit Hilfe der Froschbulbusmethode eine Suprareninvermehrung im Blute nach dem Zuckerstiche gefunden zu haben meinten, ist eine solche nicht nur von *Kahn*[5], sondern auch von *E. Th. von Brücke*[6]

1) E. Starkenstein l. c.

2) Vgl. J. J. R. Macleod und R. G. Pearce, Amer. Journ. of Physiol. **29**, 419 (1912).

3) R. H. Kahn (Prag), Pflügers Arch. **140**, 254 (1911).

4) N. Watermann und H. J. Smit, Pflügers Arch. **124**, 198 (1908).

5) R. H. Kahn (Prag), Pflügers Arch. **128**, 519 (1909).

6) E. Th. von Brücke (Leipzig), Münchener Med. Wochenschr. **1911**, Nr. 26. T. Negrin y Lopes (Physiol. Inst. Leipzig), Pflügers Arch. **145**, 311 (1912).

vermißt worden. Dabei ist zu bemerken, daß der letztere die Suprareninbestimmung im Blutserum mit Hilfe der höchst empfindlichen *Trendelenburg-Läwen*schen Probe vorgenommen hat, welche darauf beruht, daß die vasokonstriktorische Wirkung der zu prüfenden Lösung an der Ausflußgeschwindigkeit der Flüssigkeit nach Durchleitung durch die hinteren Extremitäten eines Frosches geprüft wird. Gegen die Beweiskraft dieses Versuches hat nun allerdings *Kahn*[1]) geltend gemacht, daß auch nach subkutaner Beibringung kleiner, aber glukosurisch noch hochwirksamer Suprareningaben mit den gebräuchlichen Methoden keine Anhäufung dieser Substanz im Blute nachweisbar sein muß.

Ich bin mir nicht ganz im Klaren darüber, inwieweit dieser Einwand berechtigt ist. Denn wenn das Suprarenin aus der Nebenniere beim Zuckerstiche in die Zirkulation gelangt, geschieht dies ja nicht auf subkutanem, sondern auf intravenösem Wege. Wie *Kahn* hervorhebt, tritt die Suprareninglukosurie beim mittelgroßen Kaninchen bereits bei Dosen von 0,1 mg auf. Eine solche Dosis wird aber bei intravenöser Injektion noch einen mächtigen vasokonstriktorischen Effekt entfalten, es wäre denn, daß man ihre Injektion über einen langen Zeitraum verzettelt. Man wird also obigen Einwand verschieden bewerten müssen, je nachdem, ob man sich vorstellt, daß das Nebennierenmark seinen Suprareninvorrat unter der Einwirkung eines ihm auf den Nervenbahnen zugeleiteten Reizes plötzlich ausschüttet, oder aber nur allmählich aussickern läßt. Sei dem aber, wie immer: Solange die Suprareninanhäufung im Blute nach dem Zuckerstiche nicht wirklich bewiesen ist, entfällt jede Berechtigung zur Annahme, daß die Piqûreglukosurie durch eine solche hervorgerufen wird. Wir müssen uns nun einmal in der Physiologie, wenn wir nicht den Boden unter den Füßen verlieren wollen, an die Dinge halten, die wir sehen können, wenn wir auch sehr wohl wissen, daß es deren genug gibt, die wir eben nicht sehen. Es ist ja ganz richtig, »daß der negative Befund bezüglich des Zuckerstiches bloß die Unmöglichkeit, eine Adrenalinämie nach diesem Eingriffe nachzuweisen, beweist, aber in keiner Weise gegen die Möglichkeit ihres

1) R. H. Kahn (Prag), Pflügers Arch. **144**, 251 (1912).

Vorhandenseins spricht«[1]). Es handelt sich hier aber nicht um das, was möglich ist, (— denn möglich ist gar vielerlei —), sondern um das, was wirklich ist. Der Umstand, daß eine Hypothese einmal in einem Forscherhirne aufgetaucht ist und daß wir zurzeit nicht in der Lage sind, ihre Unrichtigkeit voll zu beweisen, zwingt uns noch lange nicht, ihr eine Realität zuzuerkennen. Nicht uns liegt es ob, den Beweis zu führen, daß eine Hypothese unrichtig ist, sondern derjenige, welcher eine Hypothese aufstellt, hat den positiven Beweis zu erbringen, daß sie richtig ist. So und nicht umgekehrt hält man es in anderen exakten Wissenschaften und sollte man es auch in der Physiologie halten.

Falls aber hier etwa Einem von Ihnen das schöne Verslein einfällt:

»Daran erkenn' ich den gelehrten Herrn!
Was ihr nicht tastet, steht euch meilenfern:
Was ihr nicht faßt, das fehlt euch ganz und gar;
Was ihr nicht sehet, glaubt ihr, sei nicht wahr;
Was ihr nicht wägt, hat für euch kein Gewicht;
Was ihr nicht münzt, das, meint ihr, gelte nicht,«

so will ich es mir gerne gefallen lassen. Vorläufig ist man in der Biochemie eben doch noch am weitesten gekommen, wenn man sich an die Dinge hielt, die man sehen, wägen und rechnen konnte.

Kommt der Nebenniere eine regulierende Wirkung in Bezug auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel zu?

Auch wenn es gelingen sollte, den exakten Beweis dafür zu erbringen, daß die Wirkung des Zuckerstiches im Grunde genommen, einer Suprareninglukosurie gleichkommt, so wäre damit noch lange nicht bewiesen, daß unter normalen physiologischen Bedingungen der inneren Sekretion der Nebenniere eine regulierende Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel zufällt. Auch wenn die plötzliche massenhafte Ausschüttung des Suprarenins aus dem Nebennierenmarke eine Glukosurie herbeiführt, so kann dies eben eine toxische Glukosurie sein, wie es deren so viele gibt.

Ob die minimalen Suprareninmengen, welche unter normalen Verhältnissen in das Blut kommen, aber wirklich irgend etwas mit der Liquidation der Glykogenbestände und der Regulierung

1) R. H. Kahn, Pflügers Arch. **144**, 271 (1912).

des Kohlehydratstoffwechsels zu tun haben, bleibt selbst dann noch eine offene Frage, wenngleich manche Autoren auch heute schon einen derartigen Zusammenhang als eine gegebene Tatsache ansehen. So meint *Falta*[1]), jede diabetische Stoffwechselstörung lasse sich als ein Überwiegen sympathischer Impulse über die autonomen definieren. »Liegt die Ursache hierfür mehr in einer Insuffizienz des Pankreas, so können wir von einem pankreatogenen, liegt sie mehr in einer Überfunktion des zirkulären Systems, so können wir von einem adrenalinogenen Diabetes sprechen.« Hierzu ist nun allerdings zu bemerken, daß den Befunden einer Hypoglykämie und erhöhten Kohlehydrattoleranz bei einigen Fällen von Morbus Addisonii[2]) Beobachtungen gegenüberstehen, denenzufolge bei nebennierenlosen Kaninchen der Blutzuckergehalt in der Regel nicht herabgesetzt ist[3]). *O. Schwarz*, der die glukosurische Phloridzinwirkung bei nebennierenlosen Ratten vollkommen erhalten fand, folgert nach kritischer Erörterung der vorliegenden Angaben, daß »die Annahme einer zuckermobilisierenden Funktion des Adrenalins, so wie sie bisher ohne jede direkte experimentelle Grundlage angenommen wurde, nicht mehr aufrecht erhalten werden kann[4])«. Angesichts des bekannten Antagonismus zwischen sympathischem und autonomem Nervensystem und der Tatsache, daß fast überall, wo Organe doppelt innerviert werden, diese doppelte Innervation eine antagonistische ist und die Reizung der sympathischen Fasern die entgegengesetzte Wirkung ausübt, wie diejenige der autonomen[5]), ist es auch sicherlich sehr beachtenswert, daß die durch Suprarenin ausgelöste Glukosurie durch seine Antagonisten, das Cholin und Pilocarpin, nicht beeinflußt wird. Es spricht dies sicherlich nicht zu Gunsten der Annahme,

1) W. Falta, Prager med. Wochenschr. **1910**, Nr. 7.

2) O. Porges l. c. H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 50 (1908).

3) E. Frank und S. Isaak (Wiebaden), Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 326 (1909).

4) O. Schwarz (Labor. E. Pick, Wien), Pflügers Arch. **134**, 257 (1910); vgl. auch: J. J. R. Macleod und R. G. Pearce, Amer. Journ. of Physiol **29**, 419 (1912).

5) Vgl. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Exper. Pharm., S. 122 (1910) und A. Fröhlich (Pharm. Inst., Wien), Med. Klinik **1911**, Nr. 8.

daß der Zuckerstoffwechsel auf dem Wege der Sympathikusreizung einer feinen Regulation seitens des Suprarenins unterliegt[1]).

Es ist ferner der Gedanke geäußert worden, daß die Nebennieren den Zuckerstoffwechsel etwa auf dem Umwege über das Pankreas beeinflussen. Auch dafür liegen keinerlei Anhaltspunkte vor; bei Gänsen und Enten, bei denen Pankreasexstirpation keine Zuckerausscheidung veranlaßt, wirkt Suprarenin auch nach einer solchen glukosurisch[2]); das Pankreas ist also für das Zustandekommen dieses Effektes sicherlich nicht unentbehrlich.

Soviel also über die Beziehungen der Nebennieren zum Kohlehydratstoffwechsel.

Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel.

Wir wenden uns nunmehr einem nicht minder heiklen und schwierigen Gegenstande zu, nämlich dem Probleme des Zusammenhanges zwischen der Schilddrüse und dem Kohlehydratumsatz im Organismus.

Ausfall der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.

Wir müssen auch hier, um Verwirrungen zu vermeiden, Schilddrüse und Epithelkörperchen genau auseinanderhalten.

Was zunächst den Ausfall der Schilddrüsenfunktion betrifft, ist durch Untersuchungen an Myxödemkranken[3]) sowie an Hunden nach Exstirpation der Schilddrüsen eine sehr merkliche Erhöhung der Zuckertoleranz beobachtet worden, welche mit einer erheblichen allgemeinen Verlangsamung der Umsetzungen einhergeht[4]). So kann ein schilddrüsenloser Hund selbst die Verfütterung sehr großer Zuckermengen vertragen, ohne daß eine alimentäre Glukosurie sich einstellt. Auch kann bei verschiedenen Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse unter Umständen (wenn auch keineswegs immer) die Suprareninglukosurie ausbleiben[5]).

---

1) E. Frank und S. Isaak l. c.

2) Noël Poton, Journ. of Physiol. **32**, 59 (1909).

3) J. Hirschl, W. Knöpfelmacher (vgl. Bd. I, S. 439) und C. v. Noorden, die Zuckerkrankheit, 5. Aufl. S. 47 1910).

4) Pari, Falta und Gigon, H. Eppinger, W. Falta, C. Rudinger, (Klinik v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. **66**, (1908; **67** 1909).

5) Eppinger, Falta und Rudinger l. c. E. P. Pick und F. Pineles, Biochem. Zeitschr. **12**, 473 (1908). F. P. Underhill und W. W. Hilditch,

Einen gerade entgegengesetzten Effekt hat dagegen, (wie aus den Untersuchungen von *Rahel Hirsch*, *Underhill* und *Saiki*, sowie von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* hervorgeht), der Ausfall der Epithelkörperchen. Bereits nach Exstirpation von drei Epithelkörperchen bei Hunden kann im Stadium einer latenten Tetanie (welche ohne Krämpfe einhergeht und sich nur durch eine typische Veränderung der elektrischen Erregbarkeit verrät), anscheinend eine enorme Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker zur Beobachtung gelangen. Wurde die Exstirpation mehrerer Epithelkörperchen mit derjenigen des Pankreas kombiniert, so wurde eine gewaltige Steigerung des Hungereiweißumsatzes und gleichzeitig eine Erhöhung des Quotienten D/N auf den Wert 3,5 beobachtet, (wie er etwa bei maximaler Phloridzinglukosurie in Erscheinung tritt[1]). Man ist daher möglicherweise berechtigt, die Schilddrüse und die Epithelkörperchen in Bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel als Antagonisten anzusehen. Doch erscheinen alle diese Dinge nicht ausreichend geklärt.

Hyperthyreoidismus. Hyperthyreoidismus setzt die Assimilationsgrenze für Zucker herab. Man hat (vgl. Bd. I, S. 448) nach Schilddrüsenfütterung wiederholt Gelegenheit gehabt, vorübergehende Glukosurien zu beobachten. In einzelnen Fällen hat man darnach auch das Auftreten eines echten Diabetes bemerkt, wobei es sich jedoch, wie *C. von Noorden* meint, wohl um das Manifestwerden einer bereits vorhandenen Anlage gehandelt haben dürfte. Auch beim Morbus Basedowii (vgl. Bd. I, S. 456), den wir gegenwärtig als eine Form von Hyperthyreoidismus anzusehen berechtigt sind, ist, (wie zuerst *Ludwig* und *Kraus*, sowie *Chvostek* gefunden und viele spätere Beobachter bestätigt haben), alimentäre Glukosurie häufig zu bemerken. Nach *Eppingers* Beobachtungen aus *C. von Noordens* Klinik ist namentlich bei jenen Basedowkranken auf eine solche zu rechnen, welche Symptome einer erhöhten Sym-

---

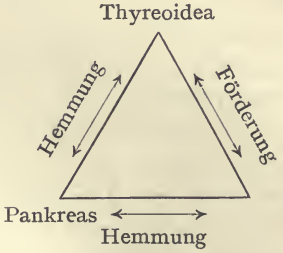
Amer. Journ. of Physiol. **25**, 66 (1909). F. P. Underhill, ibid. **27**, 331 (1911). Ritzmann (Labor. Straub), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 231 (1909). E. G. Grey und W. T. de Santelle (John Hopkins Univ., Baltimore), Journ. exper. Med. **11**, 659 (1909). J. Mc. Curdy, ibid. 798.

1) Eppinger, Falta und Rudinger l. c.; vgl. auch: R. Hirsch (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 393 (1906); **5**, 233 (1908); Handb. d. Biochem. **3**[1], 295, 329 (1910).

pathikuserregung aufweisen, während bei jenen Fällen, wo die Vagusreizerscheinungen im Vordergrunde stehen, die alimentäre Glukosurie auszubleiben pflegt[1]).

Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion.

Eppinger, Falta und *Rudinger* sind nun in Bezug auf die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion, denen sie einen regulatorischen Einfluß auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel zuschreiben, zu ganz bestimmten Vorstellungen gelangt. Sie nehmen an, daß die Ausschaltung einer »Blutdrüse« zweierlei Wirkungen hervorbringt: nämlich einerseits direkte Wirkungen durch Ausfall des spezifischen Sekretes, andererseits aber indirekte Wirkungen durch Störungen der Wechselbeziehung zu anderen Drüsen. So soll das Schema



die Wechselbeziehung zwischen Schilddrüse, Nebenniere und Pankreas veranschaulichen. Wenn man sich über die durchaus hypothetische Natur dieses Zusammenhanges ausreichend im klaren ist, wird man einer derartigen Schematisierung immerhin einen heuristischen Wert nicht absprechen wollen.

Wesentlich dürfte dabei sein, daß man die Drüsen mit innerer Sekretion in solche mit acceleratorischer und in solche mit retardiver Funktion in Bezug auf den Stoffwechsel gruppieren kann. Die erste Gruppe, deren »Hormone« wahrscheinlich sympathikotonische Impulse liefern, umfaßt die Schilddrüse, das chromaffine System und etwa die Hypophyse. Zur zweiten, anscheinend der erstgenannten antagonistischen, Gruppe gehören das Pankreas und die Epithelkörperchen. Die erste Gruppe dürfte den Hungereiweißzerfall, die Kohlehydratmobilisierung, den Fettumsatz, die Wasser- und Salzabgabe und die galvanische Erregbarkeit der Nerven steigern; die zweite Gruppe dagegen wirkt

1) C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl. (1910). S. 46.

allem Anscheine nach hemmend[1]). Sicherlich ist aber bei Beurteilung aller derartigen Wechselwirkungen die strengste Kritik am Platze. Die Vorstellung, daß die Versorgung der Organe mit Zucker von einem in der Medulla oblongata gelegenen Zentrum reguliert wird, welches, wie *Falta* meint, »auf dem Wege über die sympathischen Nerven und die Nebennieren beständig Zucker in der Leber mobilisiert, während auf dem Wege über die autonomen Nerven und das Pankreas die Mobilisierung gehemmt und so das Niveau des Blutzuckers auf gleicher Höhe erhalten wird«, ist sicherlich sehr ansprechend. Wirklich bewiesen ist aber ein solcher Zusammenhang (— und das bitte ich Sie, sich klarzumachen —) noch lange nicht.

Wie außerordentlich schwierig es ist, gerade auf diesem Gebiete zu klaren Anschauungen zu gelangen, wird Ihnen eine Erörterung der Beziehungen der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel vielleicht am deutlichsten veranschaulichen können.

Beziehung der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel.

Borchhardt hat, wie Ihnen schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt worden ist (Bd. I, S. 484) gezeigt, daß es bei Kaninchen (nicht aber bei Hunden) gelingt, durch Injektion von Hypophysenextrakt Glukosurie zu erzeugen. Weiterhin ist er auf Grund einer sorgfältigen Durchforschung der ganzen vorliegenden Literatur zu dem Ergebnisse gelangt, daß die Glukosurie bei der Akromegalie, (bei der ja die Hypophyse als das in erster Linie beteiligte Organ gelten darf), eine so regelmäßige Begleiterscheinung ist, wie bei keiner anderen Erkrankung[2]). Es ist nun sehr interessant, daß *B. Aschner*[3]) (auf Grund seiner neuen, in *R. Paltaufs* Institute ausgeführten Untersuchungen) die Annahme eines in der Umgebung der Hypophyse gelegenen Zuckerzentrums postuliert. Nachdem es meinen Kollegen *Kreidl* und *Karplus* im Wiener physiologischen Institute gelungen war, in nächster Nähe des Tuber cinereum ein Zentrum für den Sympathikus nachzuweisen, hat *Aschner* gefunden, daß man durch Verletzung

1) W. Falta, Wiener klin. Wochenschr. **1909**, S. 1059. Caro, Med. Klinik **1910**, 136. W. Falta, L. H. Newburgh und E. Nobel (Klinik v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 97 (1911).

2) L. Borchhardt (Labor. Jaffe, Königsberg), Zeitschr. für klin. Med. **66**, 3/4 (1908).

3) B. Aschner, Pflügers Arch. **146**, 114 (1912).

des Tuber cinereum mit absoluter Sicherheit Glukosurie erzeugen kann. »Selbst zugegeben«, meint *Aschner*, »daß eine Überfunktion der Hypophyse als solche, ebenso wie Überfunktion der Schilddrüse bei Basedow unter Umständen Glukosurie erzeugen kann, so ist es doch durch das eben angeführte Experiment (Glukosurie nach Verletzung des Tuber cinereum) viel wahrscheinlicher geworden, die Glukosurie bei Hypophysenerkrankungen durch Reizung der Hirnbasis zu erklären. Es wird dies um so leichter fallen, als ja Vagus- und Sympathikusbahnen daselbst sich vorfinden und eine Reizung des Sympathikus ohne weiteres zur Erzeugung von Glukosurie ausreichend erscheint.«

Im Zusammenhange damit scheint es mir aber von großem Interesse zu sein, daß es nunmehr im Laboratorium *R. Gottlieb*s gelungen ist, eine Sensibilisierung sympathischer Nervenendigungen durch Bestandteile der Hypophyse in ähnlicher Weise darzutun, wie dies zuvor schon für Bestandteile der Schilddrüse gelungen war (Bd. I, S. 457). Der Nachweis wurde an der Sensibilisierung der Angriffspunkte des Suprarenins sowohl am *Läwen-Trendelenburg*schen Froschpräparate, als auch an der Mydriasis des enukleierten Froschbulbus erbracht. Es wird mit Recht hervorgehoben, daß, so lange wir von einer inneren Sekretion der Hypophysenbestandteile nichts wissen, sich über die physiologische Bedeutung dieses Phänomens zwar nichts aussagen läßt; immerhin werde man aber an derartige Sensibilisierungen der Angriffspunkte eines inneren Sekretes durch andere innere Sekrete zur Erklärung des physiologischen Gleichgewichtes und seiner Störungen zu denken haben[1]).

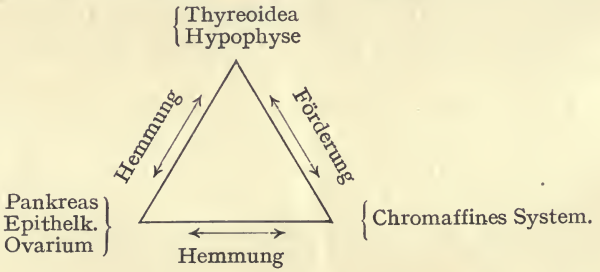
Ein sehr beachtenswertes Gegenstück zu den vorerwähnten Befunden bilden die Beobachtungen von *B. Aschner*[2]), denen zufolge durch die Hypophysenexstirpation bei jungen Hunden die Suprareninglukosurie beträchtlich herabgedrückt wird und zwar ist dies nicht etwa nur in den ersten Tagen nach der Operation, sondern monatelang der Fall. Besonders auffallend aber ist es, daß die Hautnekrosen, welche sonst nach subkutaner Suprarenin-

1) Kepinow (Lab. R. Gottlieb, Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **67**, 247 (1912).

2) Aschner l. c. S. 105—106.

injektion sich einzustellen pflegen, hier ganz oder doch größtenteils ausblieben, was darauf hindeutet, daß auch die gefäßkonstringierende Wirkung des Suprarenins abgeschwächt war.

In Übereinstimmung mit dem Ausbleiben der Suprareninglukosurie bei hypophyseopriven Tieren steht der Umstand, daß man bei der hypophysären Fettsucht (Degeneratio adiposogenitalis), welche mit einer Minderfunktion der Hypophyse in Zusammenhang gebracht wird, (ähnlich wie beim Myxödem), eine erhöhte Toleranz für Kohlehydrate bemerkt hat[1]). Ich habe schon früher erwähnt, daß man die Hypophyse mit der Schilddrüse und dem chromaffinen System zu einer Gruppe sympathisch innervierter Organe zusammenfassen kann, welche acceleratorisch auf den Stoffwechsel wirken und unter gewissen Verhältnissen anscheinend sowohl den respiratorischen Stoffwechsel, als auch den Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettumsatz steigern. *Aschner*[2]) bringt dies derart zum Ausdruck, daß er dem früher erwähnten *Eppinger-Falta*schen Schema (unter Einbeziehung des Ovariums und der Epithelkörperchen) folgende Gestalt gibt:



Ohne die Realität aller dieser Dinge vorläufig irgendwie überschätzen zu wollen, werden wir die weitere Entwicklung dieser modernen Geheimwissenschaft, in der Organe mit innerer Sekretion die Stelle der Planetenkreise der alten Astrologen ersetzen, um fördernd und hemmend in alles lebendige Geschehen einzugreifen, mit berechtigtem Interesse zu verfolgen haben.

---

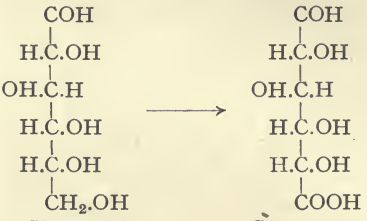
1) Vgl. C. von Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl. 1910, S. 48.
2) B. Aschner l. c. S. 110.

Wir verlassen nunmehr diese dunklen Regionen und damit auch das Thema der Glukosurie, um uns anderen Problemen des Kohlehydratstoffwechsels zuzuwenden; und zwar sollen zunächst die Glukuronsäuren unser Interesse in Anspruch nehmen.

Glukuronsäure.

Die Glukuronsäure, die im Jahre 1878 gleichzeitig und unabhängig von einander von *M. Jaffe*, sowie von *O. Schmiedeberg* und *H. H. Meyer* als Produkt des Stoffwechsels entdeckt und deren Konstitution durch die Synthese von *Emil Fischer* und *Piloty* sichergestellt worden ist, ist zweifellos ein direktes Oxydationsprodukt des Traubenzuckers:

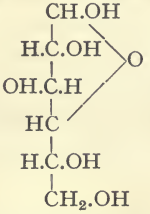
Konstitution.



Glukose — Glukuronsäure.

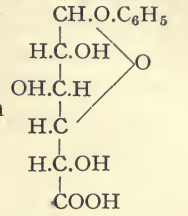
Die Glukuronsäure tritt im Stoffwechsel stets in Form gepaarter Glukuronsäuren auf, welche lävogyr sind, während der freien Glukuronsäure eine optische Rechtsdrehung eigentümlich ist.

Die Paarlinge tragen im allgemeinen den Charakter von Alkoholen oder Phenolen. Nach den von *Neuberg* und *Neimann* ausgeführten Synthesen gepaarter Glukuronsäuren und der Feststellung, daß glykosidspaltende Fermente (wie Emulsin und Kefirlaktase) auch gepaarte Glukuronsäuren zu spalten vermögen, kann es keinen Zweifel unterliegen, daß diese letzteren im allgemeinen dem Glykosidtypus *Emil Fischer*s entsprechen. Von der tautomeren Nebenform der Glukose



ausgehend, ist dann die Reaktion mit einem Alkohol unter Wasseraustritt und die Oxydation der endständigen $CH_2.OH$-Gruppe zu einem

Karboxyl ohne weiteres verständlich, derart also, daß man z. B. einer Phenolglukuronsäure die Konstitution



zuschreiben darf. Nach *Emil Fischer* ist es recht unwahrscheinlich, daß die freie Glukuronsäure primär gebildet wird, da es nicht recht verständlich wäre, wieso die $CH_2(OH)$-Gruppe oxydiert, die viel labilere Aldehydgruppe aber verschont wird. Dieser Widerspruch verschwindet jedoch, wenn man sich vorstellt, daß die Aldehydgruppe zunächst durch Anlagerung einer Alkohol- oder Phenolgruppe geschützt und sodann erst die endständige $CH_2(OH)$-Gruppe zu COOH oxydiert wird.

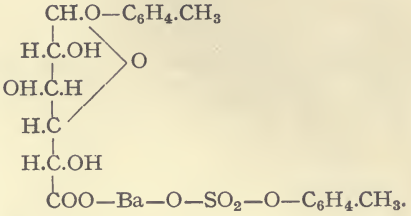
Paarungsbedingungen.

Sehr zahlreiche in den Organismus eingeführte körperfremde Substanzen werden schließlich in Form gepaarter Glukuronsäuren mit dem Harne ausgeschieden. Dabei sind aber nur die Alkohole und Phenole direkter Paarung fähig. Aldehyde und Ketone müssen zu Alkoholen reduziert werden; (z. B. Chloral $CCl_3 . COH$ zu $CCl_3 . CH_2 . OH$; Azeton $CH_3 . CO . CH_3$ zu $CH_3 . CH(OH) . CH_3$). Kohlenwasserstoffe der aromatischen und hydroaromatischen Reihe werden hydroxyliert, (z. B. Benzol zu Phenol); auch heterocyklische Verbindungen unterliegen einer analogen Hydroxylierung, (z. B. Indol zu Indoxyl). Diese Verhältnisse sind durch zahlreiche Untersuchungen von *Jaffe*, *Neuberg*, *Fromm*, *Hildebrandt*, *Neubauer*, *Hämäläinen* u. a. ausreichend klargestellt worden[1]).

Will man daher über die Menge im Harne ausgeschiedener aromatischer Substanzen ein Urteil gewinnen, so wird man neben

1) Vgl. die **Literatur**: C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 225, 228 (1907) und Ergebn. d. Physiol. **3**, 385—390 (1904). C. Neuberg und W. Neimann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 114 (1905). E. Salkowski und C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **2**, 307 (1906). R. Hildebrandt (Halle), Hofmeisters Beitr. **7**, 438 (1906). Hämäläinen (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. **27**, 141 (1912). J. Schüller (Labor. M. Cremer, Köln), Zeitschr. f. Biol. **56**, 274 (1911). J. Saneyoshi (Labor. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. **36**, 22 (1911).

den gepaarten Schwefelsäuren auch die gepaarten Glukuronsäuren zu berücksichtigen haben, wobei sich komplizierte Verhältnisse ergeben können. So hat *Neuberg* aus dem Harne mit Kresol gefütterter Hunde das Baryumsalz einer Doppelverbindung, der Kresolglukuronsäure und der Kresolschwefelsäure isoliert[1]):



Ihrem eigentlichen Sinne nach ist die Paarung körperfremder Substanzen mit Glukuronsäure offenbar ein Entgiftungsvorgang. Es scheint, daß der Organismus dabei zuweilen mehr Glukuronsäure mobilisiert, als unbedingt nötig wäre. Zum mindesten hat *F. Blumenthal* bei einem Falle von Lysolvergiftung die Bildung von viel mehr Glukuronsäure bemerkt, als die Bindung des eingeführten Kresols erfordert hätte.

Entstehung der Glukuronsäure durch Zuckeroxydation.

Die Entstehung der Glukuronsäure auf oxydativem Wege aus Zucker, (welche übrigens auch in vitro durch vorsichtige Oxydation von Dextrose mit Wasserstoffsuperoxyd nachgeahmt werden kann)[2]), macht eine gewisse Abhängigkeit der physiologischen Bildung dieser Substanz von den Kohlehydratvorräten des Organismus ohne weiteres verständlich. Wir werden uns nicht darüber wundern, daß ein durch langdauernden Hunger glykogenarm gewordenes Tier etwa auf Kampherzufuhr mit einer nur wenig intensiven Glukuronsäureausscheidung reagiert, die auf Zuckerzufuhr sofort emporschnellt. Wir werden uns aber, (nach dem was wir über Zuckerbildung aus Eiweiß gehört haben), andererseits eben so wenig darüber wundern, daß ein praktisch glykogenfreier Organismus überhaupt doch noch Glukuronsäure zu produzieren vermag. Die Frage der Bildung der Glukuronsäure dreht sich heute nicht mehr darum, ob dieselbe aus Zucker

1) C. Neuberg und E. Kretschmer, Biochem. Zeitschr. **36**, 15 (1911); vgl. auch: F. Stern (Kiel), Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 52 (1910).

2) A. Jolles, Biochem. Zeitschr. **34**, 242 (1911).

entsteht, (— denn daran kann vernünftigerweise nicht gezweifelt werden —), vielmehr darum, ob unter physiologischen Verhältnissen der normale Zuckerabbau über die Glukuronsäure geht. Im Sinne von *Paul Meyer*s vieldiskutierter »Theorie der unvollkommenen Zuckeroxydation« wären manche Fälle pathologischer Glukuronsäureausscheidung, welche nicht durch eine vermehrte Zufuhr oder Bildung paarungsfähiger Substanzen in befriedigender Weise erklärt werden können, im Sinne einer primären Störung des normalen Zuckerabbaues zu deuten, derart also, daß derselbe bei der Zwischenstufe der Glukuronsäure stehen bleibt. Es soll dies für manche Fälle der Glukuronsäureausscheidung bei schweren Respirationsstörungen, bei manchen Vergiftungen, bei sehr reichlicher Glykogenzufuhr, sowie beim Diabetes gelten. *Paul Meyer* ist auch der Meinung, daß eine gesteigerte Glukuronsäureausscheidung ohne erkennbare Ursache und ohne gleichzeitige vermehrte Ausscheidung aromatischer Paarlinge bei anscheinend gesunden Menschen als eine Vorstufe des Diabetes und als ein Zeichen einer unvollkommenen Zuckeroxydation angesehen werden dürfe. *Neuberg* betont aber sehr mit Recht, daß *Paul Meyer* keinen strikten Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie erbracht habe; dieselbe dürfe zur Zeit nur als ein einfacher Ausdruck der von ihm beobachteten Tatsachen angesehen werden, welche vielleicht auch noch einer ganz anderen Erklärung zugänglich seien[1]). *C. von Noorden*, der sich der erwähnten Theorie gegenüber ziemlich ablehnend verhält, meint, es liege keine Berechtigung vor, der Glukuronsäurevermehrung beim Diabetes eine Ausnahmsstellung einzuräumen[2]).

Der Umstand, daß reichliche Zufuhr von Zucker und Glukuronsäure zu einer vermehrten Oxalsäureausscheidung sowie zu einer gesteigerten Anhäufung dieser Säure in der Leber führen kann, sowie die Tatsache, daß Oxalurie und Glukuronsäureausscheidung zuweilen mit Diabetes vergesellschaftet sind, hat dazu geführt, die Oxalsäure als Endprodukt des Zuckerabbaues

Oxalurie.

Zucker ⟶ Glukuronsäure ⟶ Oxalsäure

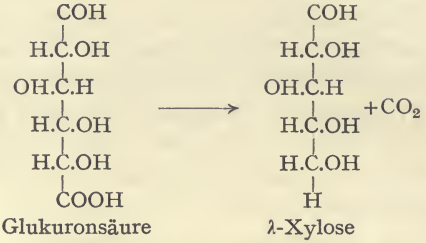
1) C. Neuberg, Handb. der Pathol. d. Stoffwechs., 2. Aufl. **2**, 233—235 (1907).

2) C. von Noorden, Handb. der Pathol. d. Stoffwechs., 2. Aufl. **2**, 60 (1907).

anzusehen. Daß die Oxalsäure bei der Oxydation aller möglichen Substanzen als Endprodukt auftreten kann, hat wohl jeder Chemiker schon unliebsam erfahren, wenn er nach Ausführung eines mühseligen Oxydationsversuches statt des gewünschten Produktes, nur immer wieder die unvermeidliche und unwillkommene Oxalsäure zu fassen vermochte. Es läßt sich also gewiß nicht leugnen, daß unter Umständen auch Zucker im Organismus in Oxalsäure übergehen kann. Wann und unter welchen Umständen dies geschieht, wissen wir aber nicht, wie denn überhaupt bei den zahlreichen Untersuchungen über die Ausscheidung der ziemlich schwer verbrennlichen Oxalsäure unter physiologischen und pathologischen Bedingungen[1]) bisher herzlich wenig Positives herausgekommen ist.

Umwandlung von Glukuronsäure in λ-Xylose.

Eine sehr wichtige Seite der Glukuronsäurefrage habe ich schon früher berührt: ich meine einen mutmaßlichen Zusammenhang der Säure mit den Organpentosen. Durch die Entdeckung *E. Salkowski*s und *C. Neuberg*s ist es zum Mindesten recht wahrscheinlich geworden, daß der Fünfkohlenstoffzucker der Organe, die λ-Xylose, ebenso durch Kohlensäureabspaltung aus der Glukuronsäure entsteht, wie der Übergang dieser letzteren in Pentose



Glukuronsäure λ-Xylose

sich unter Einwirkung von Fäulnismikroorganismen vollzieht.

Vorkommen der Glukuronsäure im Organismus.

Was nun weiter das Vorkommen von Verbindungen der Glukuronsäure im Organismus betrifft, ist dieselbe von *C. Neuberg* und *Paul Meyer*, sowie von *Lépine* und *Boulud* als normaler Bestandteil des Harnes, sowie des Blutes erkannt worden, während sich in den Organen im allgemeinen keine erheblichen Mengen

1) **Literatur über Oxalurie:** A. Magnus-Levy, Bd. **1**, 155—159 (1906).

davon anzuhäufen scheinen[1]). Nach der Meinung der letztgenannten Autoren soll die Zunahme des Reduktionsvermögens von Blutextrakten nach hydrolytischer Spaltung (»Sucre virtuel«) wenigstens teilweise auf Glukuronsäureverbindungen zu beziehen sein, die sich angeblich vorzugsweise in den geformten Blutelementen finden[2]).

Bedeutung der Glukuronsäure für die Diagnostik der Darmstörungen und Lebererkrankungen.

Die Ausscheidung der Glukuronsäure im Harne ist anscheinend in erster Linie von den Verdauungszuständen und der Darmfäulnis, demnach von den für die Paarung zur Verfügung stehenden Indol- und Phenolmengen abhängig. So bietet eine neue, von *Guido Goldschmiedt* (s. o.) herrührende, Reaktion, welche auf der Grünfärbung beruht, die Glukuronsäure mit α-Naphtol und konzentrierter Schwefelsäure gibt, nach *E. Mayerhofer*s Untersuchungen das allerfeinste Erkennungszeichen für das Vorhandensein von Darmstörungen bei Säuglingen. Während diese Probe bei gut gedeihenden Brustkindern stets negativ ausfällt, genügt bereits die geringste, mit erhöhter Darmfäulnis einhergehende Ernährungsstörung, um einen positiven Ausfall zu veranlassen, der mit dem Grade der Erkrankung ansteigt und abfällt. Bei künstlich ernährten Säuglingen, bei denen es ja, wie bekannt, selten ohne Ernährungsstörungen abgeht, soll das Fehlen der Glukuronsäureausscheidung im Harne geradezu einen Ausnahmsfall bilden[3]).

Es scheint aber, daß die Harnglukuronsäure auch noch nach anderer Richtung hin ein praktisch-klinisches Interesse darbietet. Untersuchungen von *K. v. Steyskal* und *Grünwald*[4]) haben nämlich gelehrt, daß, während der normale Organismus die Synthese gepaarter Glukuronsäure nach Kampferzufuhr mit einer derartigen

1) **Literatur über das Vorkommen von Glukuronsäureverbindungen im Organismus:** C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **2**, 226 (1907).

2) R. Lépine und Boulud, Compt. rend. **141**, 453 (1905) und frühere Mitteilungen; Journ. de Physiol. **7**, 775 (1905).

3) B. von Fenyvessy (Pharmakol. Inst. Budapest), Arch. internat. des Pharmacodyn. **12**, 407 (1903). C. Tollens und F. Stern, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 39 (1910). C. Tollens, ibid. **67**, 138 (1910). E. Mayrhofer (Franz Josefs Spital, Wien), Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**, 226 (1910), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 391 (1910).

4) K. v. Stejskal und H. Fr. Grünwald (II. med. Klinik, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1909**, Nr. 30.

Präzision auszuführen pflegt, daß nahezu die ganze theoretisch berechnete Menge von Kampferglukuronsäure im Harne innerhalb 24 Stunden zum Vorscheine kommt, die Synthese bei Kranken, die an Lebercirrhose oder an schwerem Icterus catarrhalis leiden, erheblich gehemmt erscheint. Die Hoffnung, die Synthese für Zwecke der funktionellen Leberdiagnostik verwerten zu können, erscheint also nicht ganz unberechtigt, wenngleich es nicht etwa zulässig ist, die Glukuronsäurebildungsvorgänge ausschließlich in die Leber zu verlegen. Hat es sich doch bei Untersuchungen in *Hofmeister*s Laboratorium[1]) gezeigt, daß Leberverödung durch Säureinfusion ohne Einfluß auf die Glukuronsäuresynthese nach Chloralzufuhr sein kann; auch hat *J. Pohl*[2]) gefunden, daß eine durch Vergiftung mit Äthylendiamin herbeigeführte schwere Leberschädigung zwar die Bildung von Urochloralsäure, nicht aber diejenige von Phenolglukuronsäure hemmt.

Nachweis und Bestimmung der Glukuronsäure.

Schließlich möchte ich Sie noch mit einigen Worten über den Nachweis und die Bestimmung der Glukuronsäure orientieren.

Im allgemeinen wird ein Harn dann in Bezug auf die Gegenwart von gepaarten Glukuronsäuren verdächtig erscheinen, wenn er bei mangelndem Gärungs- und Reduktionsvermögen eine deutliche Linksdrehung aufweist und diese nach längerem Kochen mit verdünnter Säure in eine Rechtsdrehung übergeht, während gleichzeitig ein intensives Reduktionsvermögen zu Tage tritt.

C. Neuberg empfiehlt, beim Fahnden nach Glukuronsäure zunächst derart vorzugehen, daß man dieselbe nach hydrolytischer Spaltung des Harnes durch Bleifällung in einer Fraktion anreichert. Nach Zerlegung des Bleiniederschlages mit Schwefelwasserstoff oder Schwefelsäure gelingt es zuweilen, das schön kristallisierende Cinchoninsalz der Säure zu gewinnen. Wertvolle Dienste kann nach *Neuberg* auch die p-Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure leisten, welche von den Bromphenylosazonen der Zucker durch die fast vollständige Unlöslichkeit in warmem Alkohol getrennt werden kann, vor allem

1) F. Pick (Labor. Hofmeister, Prag), Arch. f. exper. Pathol. **33**, 315 (1894).

2) J. Pohl (Prag), Arch. f. exper. Pathol. **41**, 971 (1895).

aber dadurch charakterisiert erscheint, daß ihr optisches Drehungsvermögen in Pyridinalkohollösung um ein Vielfaches größer ist, als dasjenige irgend einer analogen Zuckerverbindung.

Zum Nachweise der Glukuronsäure können auch die bei der Orcin- und Phloroglucinprobe auftretenden schönen Färbungen dienen. Nach *Neuberg* beruhen diese Proben nicht auf der Abspaltung von Furfurol und werden daher mit Unrecht als »Furfurolreaktionen« bezeichnet. Dieselben sind aber keineswegs für die Glukuronsäure irgendwie charakteristisch, sind vielmehr bekanntlich auch Pentosenreaktionen; es scheint, daß dieselben übrigens allen Zuckern mit einer ungeraden Kohlenstoffanzahl im Moleküle zukommen.

Wesentliche Vorteile diesen Reaktionen gegenüber bietet die Naphtoresorcinreaktion von *B. Tollens*[1]). Dieselbe beruht darauf, daß das Naphtoresorcin [1,3 Dioxynaphtalin $C_{10}H_6(OH)_2$], beim Kochen mit Salzsäure die Glukuronsäure in einen Farbstoff umwandelt, der mit blauer Farbe in Äther übergeht und dessen Lösung ein dunkles Spektralband in der Gegend der Natriumlinie aufweist. Zwar ist auch diese Reaktion nicht für die Glukuronsäure durchaus spezifisch; sie fällt vielmehr (wie *A. Mandel* und *C. Neuberg*[2]) gezeigt haben) mit zahlreichen aliphatischen Aldehyd- und Ketonsäuren, von der Glyoxylsäure $\begin{matrix}\text{COH}\\|\\\text{COOH}\end{matrix}$ angefangen, welche die Atomgruppierung $\begin{matrix}\text{CO}\\|\\\text{COOH}\end{matrix}$ enthalten, positiv aus und scheint durch eine bestimmte Kombination von Karboxyl und Karbonylgruppen bedingt zu sein. Auch kann das Indoxyl zu Täuschungen Anlaß geben[3]). Die Probe ermöglicht aber immerhin eine sichere Unterscheidung der Glukuronsäure von den Pentosen. Wird die Glukuronsäure in einem Gemische verschiedener Zucker

1) B. Tollens (Göttingen), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1783 (1908). Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 115 (1908). C. Tollens (Kiel), Münchener Med. Wochenschr. **1909**, 652. C. Neuberg und O. Schewket, Biochem. Zeitschr. **44**, 502 (1912).

2) A. Mandel und C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **13**, 148 (1908). C. Neuberg, ibid **24**, 436 (1910).

3) R. Bernier, Journ. d. Pharm. et de Chim. (Ser. 7) **2**, 401 (1910); zit. nach Jahresber. f. Tierchem. **40**, 301 (1910).

mit diesen als Osazon gefällt, so gibt nur das Glukuronsäureosazon die *Tollens*sche Farbenreaktion[1]).

Eine sehr wertvolle neue Glukuronsäurereaktion rührt, wie schon erwähnt, von *Guido Goldschmiedt* her, der gefunden hat, daß Glukuronsäure mit α-Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure eine smaragdgrüne (beim Verdünnen mit Wasser in violett und blau übergehende) Färbung gibt. Weder Hexosen noch Pentosen geben diese Reaktion, welche im menschlichen Harne jedoch nur bei nitratfreier Nahrung (z. B. Milch, Weißbrot und Fleisch) direkt anwendbar ist. Hunde- und Kaninchenharn ist, wie die Diphenylaminreaktion lehrt, stets nitritfrei[2]).

Ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Glukuronsäure ist kürzlich von *Lefèvre* und *Tollens* vorgeschlagen worden. Dasselbe beruht darauf, daß, wenn man Harn mit Bleiessig und Ammoniak fällt, das bei der Destillation dieses Niederschlages mit Säure auftretende Furfurol im wesentlichen der Glukuronsäure entstammt. Ein Molekül derselben zerfällt dabei in je ein Molekül Furfurol und Kohlensäure. Das erstere kann durch Fällung des Destillates mit Phloroglucin zur Wägung gebracht, die Kohlensäure aber in einem Kaliapparate aufgefangen und bestimmt werden. Da die Furfurolbildung zwar auch den Pentosen zukommt, die gleichzeitige Kohlensäureabspaltung aber für die Glukuronsäure, (deren Karboxylgruppe sie entstammt), durchaus charakteristisch ist, gestattet die Methode, Glukuronsäure neben Pentosen zu bestimmen[3]). Es ist zu hoffen, daß an der Hand dieses Verfahrens die Erkenntnis der physiologischen Rolle und Bedeutung der Glukuronsäure im Organismus schneller fortschreiten werde, als dies bisher der Fall war.

---

1) C. Neuberg und S. Saneyoshi, Biochem. Zeitschr. **36**, 56 (1911).

2) G. Goldschmiedt (Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 389 (1910); **67**, 194 (1910). Vgl. auch: L. v. Udránsky, ibid. **68**, 88 (1910).

3) B. Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 95 (1909). U. Lefèvre und B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 4513 (1908).

XXXIX. Vorlesung.

Die Zuckerzerstörung im Organismus.

Ich beabsichtige die Reihe der Vorlesungen, welche die Frage des Kohlehydratstoffwechsels zum Gegenstande haben, mit einer Erörterung des Glykolyseproblems zum Abschlusse zu bringen. Wenngleich ich damit einen recht unsicheren Boden betrete, und mir wohl bewußt bin, daß ich Ihnen hier weit mehr Negatives als Positives mitzuteilen haben werde, kann ich der Frage, wie der Organismus die Zuckerzerstörung ins Werk setzt, als einer der Hauptfragen der physiologischen Chemie, doch nicht wohl aus dem Wege gehen. Glykolyse.

Die Versuche, eine Antwort auf dieselbe ausfindig zu machen, reichen ziemlich weit zurück. Es ist wohl ganz natürlich, daß man dabei teilweise von einem Beispiele der Glykolyse in der Natur ausgegangen ist, das (— nicht gerade zum Heile der Menschheit —) eine kolossale praktisch-ökonomische Bedeutung gewonnen hat; ich meine die Alkoholgärung der Zucker durch Hefepilze. Es lag sicherlich nahe, sich die Frage vorzulegen, ob nicht etwa auch andere tierische und pflanzliche Zellen sich mit den Hefezellen in das Vermögen teilen, Zucker in Alkohol und Kohlensäure zu spalten.

Nachdem bereits *Pasteur* und *Pfeffer* die Vermutung ausgesprochen hatten, die erste Phase der Zuckerzerstörung in der Pflanze bestehe in einer anaëroben Bildung von Alkohol, der dann bei Sauerstoffzutritt zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, war es der Prager Biochemiker *Stoklasa*, dem das Verdienst gebührt, gemeinsam mit seinen Schülern experimentelles Material zur Stütze dieser Annahme herbeigeschafft zu haben. Nachdem *E. Buchner* Ende der neunziger Jahre die wichtige Entdeckung Verbreitung der Zymasen im Pflanzenreiche.

gemacht hatte, daß ein von der Lebenstätigkeit der Hefezellen losgelöstes Enzym, die Zymase, befähigt ist, Zucker zu Alkohol und Kohlensäure zu vergären, war der Boden für die Auffindung der Zymasen höherer Lebewesen vorbereitet. Unter Anwendung der von *Buchner* zur Herstellung der Hefezymase benützten Methode ist es *Stoklasa* und seinen Mitarbeitern gelungen, (indem sie die Preßsäfte mit Alkoholäther fällten und den Niederschlag schnell trockneten), aus Rüben, Kartoffeln, Erbsen und grünen Pflanzenteilen Zymasen zu gewinnen, d. h. Enzyme, die eine stürmische Vergärung von Zucker zu Alkohol und Kohlensäure unter sicherem Ausschluß von Mikroorganismen zu bewerkstelligen vermochten[1]). Weiterhin geht auch aus den Untersuchungen von *Palladin* und *Kostytschew* hervor, daß die anaërobe Atmung der Pflanzen wenigstens teilweise als eine Alkoholgärung erscheint, welche unabhängig von der Vitalität der Zellen infolge Enzymwirkung auch dann zutage tritt, wenn die Zellen durch Erfrieren abgetötet worden sind. Neben den Zymasen sollen nach *Stoklasa* auch die »Laktolasen«, welche eine Milchsäurebildung veranlassen, bei der anaëroben Pflanzenatmung wesentlich beteiligt sein. Die naheliegende ältere Vorstellung, derzufolge ein Molekül Zucker zunächst in zwei Moleküle Milchsäure zerfällt, worauf dann diese weiterhin zu Alkohol und Kohlensäure vergoren wird, läßt sich allerdings, dem modernen Stande der Gärungslehre entsprechend, nicht mehr aufrecht erhalten. Doch kann die Milchsäure auf dem Wege von Umlagerungen aus labilen Zwischenprodukten entstehen. In den späteren Phasen des Gärungsvorganges kann die Alkoholgärung (da die Zymase durch die zunehmende Azidität geschädigt wird) hinter der Milchsäuregärung zurückbleiben und in noch späteren Phasen diese letztere wiederum von der Buttersäuregärung verdrängt werden.

Angebliches Vorkommen von Zymasen in tierischen Organen.

Man hat also gar keinen Grund, daran zu zweifeln, daß bei der anaëroben Atmung der Pflanzen eine Alkoholbildung mit im Spiele ist. Nun hat aber *Stoklasa*[2]) seine Befunde auf den tie-

1) **Literatur über die Zymasen höherer Pflanzen:** C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl. 466—474 (1910).

2) Vgl. die **Literatur:** E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 2. Aufl. 89 (1909).

rischen Organismus übertragen und aus den verschiedensten Organen (Muskeln, Leber, Pankreas, Leukozyten usw.) Zymasen herstellen zu können geglaubt. Diese letzteren Befunde, die von zahlreichen Autoren nachgeprüft worden sind, haben nun aber nur ganz vereinzelte Bestätigungen erfahren[1]), dafür aber um so mehr Widerspruch hervorgerufen.

So fanden *Blumenthal* und Andere, daß die Zuckerzerstörung in Organen zwar mit Kohlensäurebildung, aber nicht mit einer entsprechenden Alkoholbildung einhergeht[2]). Kleine Mengen von Alkohol sind zwar von verschiedenen Beobachtern[3]) in tierischen Organen gefunden worden; doch ist *Landsberg* der Meinung, daß dieselben durch die Resorption von Alkohol aus dem Magendarmkanale, wo durch die Einwirkung von Hefepilzen und Bakterien auf Kohlehydrate stets Gelegenheit zur Alkoholbildung gegeben ist, ausreichend erklärt werden; auch ist festgestellt worden, daß nur die Fäulnis, nicht aber die Autolyse, den Alkoholgehalt der Organe vermehrt. *Battelli* unterhielt bei frisch getöteten Tieren durch Kompression des freigelegten Herzens zwei Stunden lang die Zirkulation und gleichzeitig wurde mit Hilfe einer Trachealkanüle eine künstliche Wasserstoffatmung im Gange erhalten; dabei hat sich nun herausgestellt, daß der Organismus höherer Tiere bei Abwesenheit von Sauerstoff keine Kohlensäure bildet, daß eine »anaërobe Atmung« hier also tatsächlich nicht zu existieren scheint[4]). Es ist auch sicherlich sehr beachtenswert, daß bei der Anoxybiose von Ascariden und Regenwürmern, wie aus den Feststellungen von *Weinland* und *Lesser* hervorgeht, von einer alkoholischen Gärung des Zuckers gar keine Rede ist; (als Hauptprodukt der

---

1) R. Kobert, Pflügers Arch. **99**, 176 (1909). F. Maignan, Compt. rend. **140**, 1063, 1124 (1905). F. Ransom (Cambridge), Journ. of Physiol. **40**, 1 (1910).

2) F. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. **1903**, Nr. 51. J. Feinschmidt (Labor. F. Blumenthal), Hofmeisters Beitr. **4**, 511 (1904). E. Bendix (Labor. F. Blumenthal), Zeitschr. f. physik. und diät. Ther. **2**, 218 (1899).

3) Ford; Rajewski; G. Landsberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 505 (1904). Reach (Labor. A. Durig), Biochem. Zeitschr. **3**, 326 (1907).

4) F. Battelli, Arch. intern. de Physiol. **1**, 47 (1904).

Kohlehydratspaltung tritt hier vielmehr neben Kohlensäure eine flüchtige Fettsäure, anscheinend Valeriansäure, auf)[1]). Der am schwersten wiegende Einwand gegen die Auffassung *Stoklasa*s liegt aber in dem Umstande, daß zahlreiche sorgfältige Beobachter[2]) bei Nachprüfung der Angaben *Stoklasa*s, (eine hinreichende Asepsis vorausgesetzt), jede Gärung vermißt haben. »Die Tatsache,« sagt *Vernon*[3]), »daß *Stoklasa* und seine Mitarbeiter keine Bakterien mit Hilfe ihrer Kulturen entdecken konnten, beweist nicht notwendigerweise, daß sie nicht existierten. Soweit man aus ihren Arbeiten ersehen kann, wurden die Kulturen in der Regel unter aëroben Bedingungen angelegt, obwohl die Gärungen anaërob waren. Es sind also die Kulturbedingungen für das Wachstum der Bakterien, welche die alkoholische Gärung herbeiführen, nicht günstig gewesen.« *Harden* und *Maclean*[4]), welche kürzlich die Arbeiten von *Stoklasa* einer scharfen Kritik unterzogen haben, fanden, wenn sie zu Glukoselösungen Gewebssäfte oder durch Alkoholäther daraus erhaltene Fällungen hinzufügten, in den ersten Stunden nur eine ganz unbedeutende Gasentwicklung, deren Ursache eine rein physikalische war und die sich auch bei Abwesenheit von Zucker, sowie bei Anwesenheit von Desinfektionsmitteln bemerkbar machte. Hernach beginnt aber eine an Intensität immer zunehmende Gasentwicklung, die dem Bakterienwachstum parallel geht. Setzt man Toluol in Mengen zu, welche die Bakterien schädigen, auf die Zymasen aber erfahrungsgemäß ohne Wirkung sind, so sistiert die Gasentwicklung. Daß die Prüfung auf Bakterien in *Stoklasa*s Versuchen so oft negativ ausfiel, kann nach der Meinung dieser Autoren durch den Umstand bedingt gewesen sein, daß die Prüfung erst nach Ablauf der Gärung, also zu einer Zeit angestellt worden war, wo die Bakterien durch die Anhäufung ihrer Stoffwechselprodukte (Alkohol, Milchsäure) bereits getötet sein konnten.

---

1) Vgl. die **Literatur über Anoxybiose:** E. J. Lesser, Ergebn. d. Physiol. **8**, 742—796 (1909). Zeitschr. f. Biol. **52**, 282 (1909).

2) Battelli, Mazé, Portier, Cohnheim, Embden, Arnheim und Rosenbaum, Harden und Maclean.

3) H. M. Vernon, Ergebn. d. Physiol. **9**, 205 (1910).

4) A. Harden und H. Maclean (Lister Inst.), Journ. of Physiol. **42**, 64 (1911).

So hoch man also *Stoklasa*s Feststellungen in Bezug auf die Bedeutung der Zymasen für die anaërobe Atmung der Pflanzen auch einschätzen mag, halte ich analoge Vorgänge im tierischen Organismus nicht nur nicht für bewiesen, sondern sogar für wenig wahrscheinlich.

Ich möchte dies aber nur als meinen subjektiven Eindruck hingestellt wissen und Ihnen keineswegs verschweigen, daß Andere, die sich in dieses Problem vertieft haben, zu der entgegengesetzten Ansicht gelangt sind. So meint *Carl Oppenheimer*, der Einwand der Bakterien treffe, selbst wenn er nicht zu beseitigen wäre, absolut nicht den Kern der Frage. »*Stoklasa* fand ein getreues Abbild der Hefegärung in allen Phasen. Wo gibt es Bakterien, die das leisten? Wir wissen doch, daß bei Bakteriengärungen Alkohol als mehr oder minder geringfügiges Nebenprodukt auftritt. Entweder sind *Stoklasa*s Alkoholbefunde falsch, dann braucht es weiter keiner Gegengründe. Oder sie sind richtig, dann können sie nicht auf Bakterienwirkung beruhen. Daß echte Hefezellen in *Stoklasa*s äthergefällten Organextrakten sich vorfinden, hat meines Wissens noch niemand behauptet. A priori ist es viel wahrscheinlicher, daß *Stoklasa*s Nachuntersucher nicht die glückliche Hand gehabt haben, wie er . . . . . Eine andere Fehlerquelle sind wahrscheinlich die angewandten Antiseptica, die die vielberufenen Bakterien vielleicht so gründlich ausgeschaltet haben, daß die empfindliche Zymase dabei mit zugrunde gegangen ist . . . . . Wir haben hier wirklich eines der sonderbarsten Schauspiele, das eine exakte Untersuchung nur bieten kann. Auf der einen Seite eine Serie von in größter Breite, mit allen Angaben publizierter Experimente, die stets dasselbe Resultat ergeben, auf der anderen Seite eine Reihe von Nachuntersuchern, die nichts finden können und haltlose Gegengründe gegen die Versuche ins Feld führen. Bis nicht Jemand kommt, der nachweist . . . . . woher bei *Stoklasa*s Versuchen der Alkohol und die Milchsäure stammt, stehen seine Versuche wie ein rocher de bronze.«

Auch ein so objektiver Beobachter wie *Hammarsten*[1]) urteilt dahin, daß die Angaben *Stoklasa*s und seiner Mitarbeiter nicht

1) O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. 7. Aufl. 382 (1910).

widerlegt worden seien und meint, man könne die Möglichkeit nicht in Abrede stellen, daß auch in tierischen wie in pflanzlichen Geweben bei anaërober Atmung eine Alkoholgärung vorkommen kann.

Sie sehen wieder einmal, wie verschieden sich derselbe Tatbestand in verschiedenen Menschenköpfen spiegeln kann.

Sie werden dieselbe Wahrnehmung machen, wenn ich Ihnen jetzt auseinanderzusetzen versuche, was man über das glykolytische Vermögen von zerkleinerten Organen und Organpreßsäften zu wissen glaubt.

Angesichts der wichtigen Rolle, welche man seit der Entdeckung des Pankreasdiabetes der Bauchspeicheldrüse in Bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel zuerkennen muß, war es naheliegend, zu versuchen, ob nicht etwa dem Pankreas auch extra corpus ein besonderes glykolytisches Vermögen innewohnt. *Otto Cohnheim* glaubt nun diese Frage in dem Sinne beantwortet zu haben, daß die Muskeln ein glykolytisches Ferment enthalten, das zu seiner Aktivierung des Pankreas bedarf. Der »Pankreasaktivator« soll eine hitzbeständige, in verdünntem Alkohol lösliche Substanz sein, deren Wirkung sonderbarerweise bei steigendem Zusatze erst zu-, dann abnimmt, was *Cohnheim* mit den Erscheinungen der Komplementablenkung und Überschußhemmung beim Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement in Analogie bringt. Zur Extraktion des gegen Salzlösungen sehr empfindlichen glykolytischen Enzymes aus den Muskeln wird eiskalte Natriumoxalatlösung empfohlen. Der Gehalt der Muskeln in Bezug auf dasselbe soll, je nach den physiologischen Bedingungen, großen Schwankungen unterworfen sein; so erhält man angeblich glykolytisch stark wirksame Katzenmuskeln, wenn man die Katzen mit Milch und Zucker füttert, schwach wirksame dagegen. wenn man die Tiere mit Fett nährt oder durch Arbeit ermüdet[1]).

Cohnheims Pankreasmuskelversuche.

R. Claus und *G. Embden*[2]) sind nun, nachdem sie *Cohnheims* Versuche einer sorgfältigen Nachprüfung unterzogen hatten, zu

Einwände von Claus und Embden.

1) O. Cohnheim (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396 (1903); **42**, 402 (1904); **43**, 547 (1905); **47**, 253 (1906).

2) R. Claus und G. Embden (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **6**, 214, 343 (1905).

der Überzeugung gelangt, daß es sich um die Wirkung von Verunreinigungen, wahrscheinlich bakterieller Natur, handle. Die scheinbare Steigerung der Glykolyse durch Pankreaszusatz könne vielleicht nur darauf beruhen, daß korpuskuläre Elemente der mit Toluol gesättigten Flüssigkeit dieses entziehen und so dem Bakterienwachstume Vorschub leisten. Auch sprechen die Genannten die Meinung aus, daß Toluol und wohl auch andere Antiseptica bei nicht sehr intensiver Einwirkung keinen ausreichenden Schutz Bakterien gegenüber bieten, derart, daß der so vielfach eingeschlagene Weg, in mit Antisepticis versetztem Organbrei die Wirkung von zuckerzerstörenden Fermenten zu studieren, unbrauchbar und daher zu verlassen sei.

Daß es bei derartigen Versuchen ganz außerordentlich schwierig ist, eine Trübung der Resultate durch die Wirkungen von Mikroorganismen mit Sicherheit auszuschließen, unterliegt keinem Zweifel und ist auch von anderer Seite her bestätigt worden[1]). Auch hat man sich davon überzeugt, daß, selbst wenn man nicht mit Organbrei, sondern mit den aus Preßsäften gewonnenen Azetonniederschlägen arbeitet und sowohl Toluol als auch Chloroform als Antisepticum anwendet, man keineswegs sicher davor ist, im Bodensatze spärliche Bakterien anzutreffen[2]).

So sehr ich also davon durchdrungen bin, daß allen Befunden auf diesem Gebiete gegenüber die größte Skepsis sehr am Platze ist, daß ferner viele derselben nichts weniger als einwandfrei sind und daß insbesondere alle Schätzungen der Menge des in den Organen enthaltenen glykolytischen Enzymes im höchsten Grade problematisch erscheinen, vermochte ich doch vorderhand nicht die Überzeugung zu gewinnen, daß alles, was man hier gesehen und beobachtet hat, wirklich nichts anderes sei, als Bakterienwirkung.

Auf Organbreiversuche[3]) möchte ich dabei keinen großen Wert legen, da die hier obwaltenden technischen Schwierigkeiten

---

1) G. C. E. Simpson (Liverpool), Biochem. Journ. **5**, 126 (1910).

2) L. Rapoport (I. med. Klinik, Berlin), Zeitschr. f. klin. Med. **57**, 208 (1905).

3) Vgl. die **Literatur**: (Blumenthal, Ssobolew, Herzog, Feinschmidt, Arnheim und Rosenbaum, Sehrt, Rapaport, Braunstein, Simaček, R. Hirsch), bei J. Rosenberg, Handb. d. Biochem. **3** I, 253 (1910).

der Antisepsis mir vorläufig wenigstens unüberwunden scheinen. Ich habe aber den Eindruck, daß man doch vielleicht zu weit geht, wenn man auch alle glykolytischen Preßsaftversuche, die mit den nötigen antiseptischen Kautelen ausgeführt worden sind, auf kurzem Wege als »Bakterienwirkungen« abtut. Wollen Sie beachten, daß z. B. nach *Feinschmidt*[1]) in Preßsäften aus Pankreas, Leber und Muskeln auch bei Gegenwart von 0,9% Natriumfluorid beträchtliche Glykolyse unter Entwicklung von viel Kohlensäure und organischen Säuren, jedoch nur Spuren Alkohol stattfinden soll. Es scheint mir ferner von Wichtigkeit, daß die *Cohnheim*sche Arbeit bei einer sehr sorgfältigen und kritischen Nachprüfung durch den Amerikaner *Hall*[2]) Bestätigung gefunden hat. Derselbe ließ Preßsäfte aus Muskel und Pankreas, sowie alkoholische Kochextrakte aus diesem letzteren einfach oder gemischt auf verdünnte Zuckerlösung bei Brutofenwärme und bei Gegenwart von Toluol einwirken, wobei die Versuchsdauer drei Tage nicht überstieg. Wenn er nun als Durchschnitt seiner Versuche findet, daß Pankreassaft allein nur 0,3% der angewandten Glukosemenge zerstörte, Muskelsaft allein nur 1,6%, die Kombination von Muskelsaft und Pankreas 4,4%, die Kombination von Alkoholextrakt aus Pankreas und Muskelsaft dagegen 18,3%, so ist dies höchst auffällig. Der Einwand, auch alles dies sei nur Bakterienwirkung gewesen, scheint mir durchaus nicht berechtigt. Weiß man doch aus vielfacher und immer wieder bestätigter Erfahrung, daß es zwar auch bei Gegenwart von Toluol keineswegs leicht ist, einen Organbrei oder überhaupt Suspensionen mit Sicherheit vor der Invasion von Mikroorganismen zu schützen; dagegen hat man in einem flüssigen Medium, soviel ich weiß, gar keinen Grund, der Zuverläßlichkeit des Toluols zu mißtrauen. Überdies hat *Hall* durch aërobe und anaërobe Kulturen die Sterilität seiner Proben nachgewiesen. Auch der Umstand, daß das glykolytische Vermögen von Pankreas- und Muskelextrakten den Lösungen von Fruktose und Laktose gegenüber versagte und nur der Glukose gegenüber zur Geltung

Anhaltspunkte für die Existenz glykolytischer Gewebsfermente.

1) Feinschmidt, Hofmeisters Beitr. **4**, 511 (1904).

2) G. W. Hall (Harvard Medical School), Amer. Journ. of Physiol. **18**, 283 (1907).

kam, spricht ganz entschieden gegen die Wirkung von Bakterien, die nicht so wählerisch zu sein pflegen[1]).

Es hat ferner kürzlich *P. A. Levene*, der über die großen technischen Hilfsmittel des *Rockefeller*-Instituts in New-York verfügt, die glykolysierende Wirkung verschiedener tierischer Gewebe mit oder ohne Beifügung von »Aktivatoren« untersucht. Die Organe als solche erwiesen sich als durchaus unwirksam. Zusatz von Pankreasextrakt zu Muskeln war bei Hundeorganen unwirksam, bei Kaninchenorganen im Sinne einer Abnahme der Reduktionskraft der Zuckerlösungen wirksam; (dagegen war z. B. beim Hunde Milzextraktzusatz in Kombination mit anderen Organen scheinbar schwach wirksam). Die *Levene*schen Versuche haben aber weiterhin gelehrt, daß man nicht berechtigt ist, die Abnahme der Reduktionskraft der angewandten Glukoselösungen ohne weiteres als »Glykolyse« anzusehen; es scheint, daß auch Kondensationsvorgänge des einfachen Zuckers zu höher molekularen Produkten dabei im Spiele sein können. Das Reduktionsvermögen einer Zuckerlösung, die durch die kombinierte Wirkung von Muskelplasma und Pankreasextrakt herabgemindert worden war, kann durch Kochen mit verdünnter Salzsäure restituiert werden; auch ist es *Levene* gelungen, aus einer solchen Lösung das Osazon eines Doppelzuckers zu gewinnen[2]).

Was ist nun schließlich der langen Rede kurzer Sinn? Daß eine Glykolyse in den Geweben existiert und daß lebende Organe imstande sind, Zucker zu zerstören, unterliegt ja nicht dem mindesten Zweifel. Die Frage spitzt sich vielmehr dahin zu, ob wir imstande sind, die Zuckerzerstörung auch mit toten Gewebsteilen und Gewebsextrakten nachzuahmen, ob wir daher

1) Gerade umgekehrt fand Stoklasa (Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 35 (1909), daß aus Pankreassaft durch Alkoholäther gewonnene Präparate bei Abwesenheit von Antisepticis Disaccharide unter Bildung von Milchsäure, Alkohol und Kohlensäure zerstören. Dagegen sollen Hexosen angeblich nur dann vergären, wenn sie durch Enzymhydrolyse entstanden sind. Alle diese Wirkungen werden durch die Gegenwart von Antisepticis stark beeinträchtigt. Da, was dem einen recht, auch dem andern billig ist, muß auch hier gesagt werden, daß Bakterien nicht so wählerisch zu sein pflegen.

2) P. A. Levene und G. M. Meyer, Journ. of biol. Chem. **9**, 97 (1911); **11**, 347, 353 (1912).

ein Recht haben, dieselbe auf die Arbeit von Fermenten zurückzuführen, die unabhängig von der Tätigkeit der lebenden Zelle ihre Wirksamkeit entfalten. Soviel ich sehe, läßt sich diese Frage gegenwärtig weder mit Bestimmtheit bejahen noch verneinen und es scheint mir nicht unwahrscheinlich, daß man Geweben unter Umständen Fermente entziehen kann, welche Zucker irgendwie, sei es im Sinne einer Spaltung, sei es im Sinne einer Synthese, chemisch verändern. Das scheint mir aber auch alles zu sein. Für die Annahme, daß die chemische Veränderung der vitalen Zuckerverbrennung analog, geschweige denn gleichwertig, zu setzen sei, liegt meines Erachtens nicht der mindeste Anhaltspunkt vor. Auch ist es durchaus nicht bewiesen, daß die Wirksamkeit des *Cohnheim*schen Pankreasaktivators irgend etwas mit jenem rätselhaften Einflusse zu tun habe, welchen das lebende Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel ausübt. Wenn *Hall* (s. o.) den Alkoholextrakt aus Pankreas wirksamer fand, als das Pankreas als solches und wenn *Levene* in manchen Fällen das Pankreas unwirksam, dafür aber einen Milzextrakt wirksam fand, so wird, so viel ich sehe, der Unbefangene daraus den Schluß ziehen, daß es sich um einen unspezifischen Effekt handeln dürfte. Man hat im Laufe der letzten Jahre soviel von den aktivierenden Wirkungen der Lipoide, insbesondere auch der Organlipoide auf Ferment- und Toxinwirkungen der verschiedensten Art gehört, daß man daran denken könnte, die wenig konstanten Effekte der Aktivatoren, welche *Cohnheim* und seine Nachfolger gesehen haben, mit dergleichen in Zusammenhang zu bringen.

Alles in allem bin ich der Meinung, daß die Hoffnung, dem Geheimnisse der Zuckerzerstörung im lebenden Organismus auf dem Wege von Organbrei- und Preßsaftversuchen näher zu kommen, gegenwärtig leider stark herabgesetzt ist. Es war logisch und notwendig, daß man den Versuch gemacht und beharrlich wiederholt hat, diesen Weg zu forcieren. Aber ebenso logisch ist es auch, daß man sich, nachdem man sich von der Ungangbarkeit dieser Anstiegsroute ausreichend überzeugt hat, nach anderen Wegen umsieht, die weiter führen.

Versuche an überlebenden Organen.

Als ein solcher aussichtsreicherer Weg erscheint nun die Durchblutung überlebender Organe. Ich hatte schon

früher Gelegenheit, Ihnen auseinanderzusetzen, daß es in *R. Gottlieb*s Laboratorium und an anderen Orten gelungen ist, den Zuckerverbrauch im schlagenden, künstlich durchbluteten Säugetierherzen messend zu verfolgen. Auch habe ich Ihnen bereits gesagt, welche Hoffnungen in Bezug auf das Pankreasproblem man an die schönen Durchblutungsversuche *E. H. Starling*s zu knüpfen berechtigt ist. Ich möchte Sie aber bei dieser Gelegenheit noch auf die wichtigen Versuche des Amerikaners *Mc. Guigan* aufmerksam machen. Derselbe durchspülte Organe mit Blut, daß mit *Ringer-Loke*scher Lösung verdünnt und mit verschiedenen Zuckerarten versetzt war und berechnete (unter Berücksichtigung des Glykogengehaltes vor und nach der Durchblutung) den Zuckerverbrauch. Es ergab sich so, daß lebende Muskeln imstande sind, Dextrose, Lävulose und Galaktose, nicht aber Maltose, schnell zu verbrennen und zwar geschieht dies in der Tätigkeit in höherem Maße als in der Ruhe. Dagegen ist beim Durchblutungsversuche in toten Muskeln, die doch sicherlich noch immer natürlichere und günstigere Versuchsbedingungen darbieten als ein zerhackter Muskel oder ein Preßsaft, ein Zuckerverlust kaum zu konstatieren[1]). Es wird eben schließlich nichts übrig bleiben, als sich beim Zuckerprobleme mit jener Erkenntnis abzufinden, zu der man beim Eiweißprobleme schon längst gelangt ist: daß das Geheimnis des Geschehens im Inneren der lebenden Zelle steckt und sich mit keinem Lösungsmittel daraus extrahieren läßt. Die Hoffnung, eine Fermentlösung zu bereiten, welche das Kunststück zuwege bringt, Eiweiß bei 40° zu Kohlensäure, Ammoniak und Wasser zu verbrennen, hat man schon seit langer Zeit aufgegeben. Auch beim Zuckerprobleme wird es ohne Resignation nicht abgehen; schließlich kommt es eben in der Wissenschaft wie im Leben darauf an, daß man auf das Unerreichbare vorläufig verzichtet und das Erreichbare dafür mit umso frischerem Mute anstrebt.

Glykolyse im Blute.

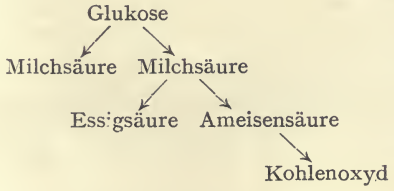
Interessante Aufschlüsse über die Vorgänge der Glykolyse dürften von dem Studium der Zuckerzerstörung im Blute

1) Mc. Guigan (Washington Univers. St. Louis, Missouri), Amer. Journ of Physiol. **21**, 334 (1908). H. Mc. Guigan und C. L. von Hess, (Northwestern Univ. med. School), ibid. **30**, 341 (1912).

zu erwarten sein. Es ist dies um so bemerkenswerter, als es eine Zeit lang den Anschein hatte, daß gerade von dieser Seite her nichts zu hoffen sei.

Bereits *Claude Bernard* hatte beobachtet, daß der Zuckergehalt des Blutes beim Stehen eine Abnahme erfährt und die Vermutung ausgesprochen, daß es sich dabei um einen Zuckerzerfall unter Milchsäurebildung handelt. Die Blutglykolyse ist sodann insbesondere von *Lépine* eingehender untersucht worden, der auf den Umstand, daß er dieselbe bei Diabetikern und pankreaslosen Tieren vermindert fand, eine neue, seinerzeit viel diskutierte und bald wieder verlassene Diabetestheorie gegründet hat. *Lépine*, ebenso wie *Arthus*, brachten die Vorgänge der Glykolyse im Blute mit den Leukozyten in Zusammenhang; Letzterer wollte dieselbe als eine postmortale, mit dem Blutkörperchenzerfalle in Zusammenhang stehende Erscheinung aufgefaßt wissen[1]).

Wichtige Aufschlüsse über die Glykolyse im Blute haben eine Reihe sorgfältiger, neuerer Untersuchungen ergeben, die wir *A. Slosse* in Brüssel und seinen Mitarbeitern *J. de Meyer* und *E. Vandeput* verdanken. Aus denselben geht zunächst hervor, daß die aseptische Glykolyse im Blute keinesfalls ein alkoholischer Gärungsvorgang ist; (auch die genaueste Prüfung ließ weder eine Spur von Alkohol- noch von Kohlensäurebildung erkennen). Die Zuckerzerstörung geht hier vielmehr interessanterweise derart vor sich, daß ein Molekül Glukose in zwei Moleküle Milchsäure, diese aber wiederum in Essigsäure und Ameisensäure zerfällt; aus der Ameisensäure können sehr geringe Mengen von Kohlenoxyd entstehen. Der Zuckerzerfall im Blute ist also nach *Slosse* durch das Schema



1) Vgl. die ältere Literatur über Blutglykolyse: C. Oppenheimer, Die Fermente, 3. Aufl. 478 (1910).

charakterisiert, welches, (worauf ich später noch zurückkommen werde), bemerkenswerte Analogien mit dem Zerfallsmodus der Zucker unter der Einwirkung von Alkalien aufweist[1]).

Bedeutung der Leukozyten für die Blutglykolyse.

J. de Meyer[2]) stellt sich die Bildung des glykolytischen Blutfermentes derart vor, daß dasselbe in Form eines Profermentes durch die Leukozyten sezerniert, sodann aber durch eine von den *Langerhans*schen Inseln des Pankreas produzierte Substanz, (welcher die Rolle einer »Substance sensibilisatrice« oder eines Ambozeptors zufällt), aktiviert wird. *E. Vandeput* findet, in Übereinstimmung mit älteren Angaben *Lépine*s, daß das glykolytische Vermögen des Blutes von Hunden nach Entfernung des Pankreas eine erhebliche Abnahme erleidet und daß Zusatz von Pankreasextrakt dasselbe wieder herstellt[3]). Hält man diese Befunde mit den früher erwähnten Beobachtungen *E. H. Starling*s (s. o. S. 253) zusammen, der den Zuckerverbrauch im künstlich durchbluteten Herzen entpankreaster Tiere nach Zusatz von Pankreasextrakt erheblich ansteigen sah, so drängt sich die Vermutung auf, daß die Aktivierung des glykolytischen Vermögens der korpuskulären Elemente des Blutes etwa nichts anderes als ein Spezialfall einer allgemeinen Regel sei, insoferne vielleicht jede lebende Zelle Zucker zu zerstören vermag und zur Ausübung dieses Vermögens der Mitwirkung eines vom Pankreas in die Blutbahn hinein sezernierten Aktivators bedarf.

Daß es aber die geformten Elemente des Blutes und zwar gerade die Leukozyten sind, welche zu den glykolytischen Vorgängen im Blute in unmittelbarer Beziehung stehen, kann auf Grund der übereinstimmenden Angaben mehrerer Forscher nicht wohl bezweifelt werden. So beziehen auch *Lépine* und *Boulud* die Glykolyse im Blute, (bei deren Auswertung nicht nur der »unmittelbare« sondern auch der »virtuelle« Blutzucker in Rechnung

1) A. Slosse (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. internat. de Physiol. **11**, 153 (1911).

2) J. de Meyer (Brüssel), Ann. de l'Inst. Pasteur **22**, 778 (1908); Arch. intern. de Physiol. **7**, 317 (1909); **8**, 204 (1909). Zentralbl. f. Physiol. **23**, Nr. 26 (1910); vgl. dort die **Literatur.**

3) E. Vandeput (Labor. Slosse, Brüssel), Arch. intern. de Physiol. **9**, 293 (1910); vgl. auch: J. Edelmann (Odessa), Biochem. Zeitschr. **40**, 314 (1912).

gebracht werden muß), auf die farblosen Blutzellen, welche sich in dieser Hinsicht den roten Blutkörperchen erheblich überlegen erweisen[1]). Die Beobachtungen *Nadina Siebers* über ein im Blutfibrin enthaltenes glykolytisches Ferment dürften möglicherweise mit dem Leukozytengehalt dieses letzteren zusammenhängen[2]). *P. Rona* und *A. Döblin* deuten die Beobachtung, daß bereits eine schonende Hämolyse durch Wasserzusatz die Glykolyse aufhebt, (während Verdünnung mit *Ringer*scher Flüssigkeit oder physiologischer Kochsalzlösung ohne Einfluß ist), zugunsten der Annahme, daß die Zuckerzerstörung im Blute, welche sich auch bei vollkommener Abwesenheit von Sauerstoff vollzieht, also sicherlich kein einfacher Oxydationsvorgang ist, an die Intaktheit der Formelemente geknüpft sei; im Serum vermochten sie keinen oder doch nur einen äußerst geringen Zuckerschwund festzustellen[3]). Schließlich sind neue Beobachtungen von *Levene*[4]) aus dem New-Yorker *Rockefeller*-Institute von besonderem Werte; derselbe sah Traubenzuckerlösungen unter dem Einflusse von Leukozyten einen Teil ihres Reduktionsvermögens einbüßen (und zwar derart, daß dasselbe durch Kochen mit Mineralsäure nicht mehr restituiert wurde, es sich sonach sicherlich nicht um einen einfachen Kondensationsvorgang gehandelt haben konnte). Von besonderer Bedeutung erwies sich bei diesem Versuche die Erhaltung neutraler Reaktion, die durch Zusatz *Henderson*scher Phosphatmischung erreicht wurde. Kam statt dieser Wasser zur Anwendung, so ging die Wirkung verloren; auch Toluolzusatz erwies sich deletär. Ebenso wie *Slosse* konnte auch *Levene* das Auftreten von Milchsäure bei der Zuckerzerstörung beobachten.

Zuckerzerfall durch Alkaliwirkung.

Wenn wir nun das (trotz des großen Umfanges der einschlägigen Literatur) im Grunde genommen recht dürftige vorliegende Material überblicken und uns ein Bild vom Zuckerzerfall im Or-

1) R. Lépine und Boulud, Journ. de Physiol. **13**, 353 (1911). C. R. Soc. de Biol. **60**, 901 (1906).

2) N. Sieber (Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**, 560 (1905).

3) P. Rona und A. Döblin (Krankenh. am Urban, Berlin), Biochem. Zeitschr. **32**, 489 (1911).

4) P. A. Levene und G. M. Meyer, Journ. of biol. Chemie **11**, 361 (1912); **12**, 265 (1912).

ganismus zu machen versuchen, rücken, wie ich meine, die vorerwähnten Beobachtungen *Slosses* über den Zuckerzerfall im Blute stark in den Vordergrund.

Nun hat aber *Slosse* mit Recht auf die Analogien hingewiesen, welche seine Beobachtungen mit dem Verhalten des Zuckers bei der gemäßigten Einwirkung kaustischer Alkalien aufweisen.

Nachdem bereits *Kiliani* Anfangs der achtziger Jahre die Entstehung von Milchsäure aus Zucker zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht hatte, beobachtete *Framm*[1]) beim Durchlüften alkalischer Zuckerlösungen das Auftreten von Aldehyd und Ameisensäure. Dann sahen *Buchner*, *Meisenheimer* und *Schade*[2]), wenn sie eine Lösung von Zucker in verdünnter Natronlauge unter Luftabschluß wochen- und monatelang stehen ließen, die Hälfte davon oder mehr in inaktive Milchsäure, den Rest größtenteils in Polyoxysäuren (Dioxybuttersäure u. dgl.) übergehen, während nur kleine Mengen Ameisensäure, Kohlensäure und Alkohol daneben auftraten. Nach *J. de Meyer*[3]) wird Glukose in Natronlauge bei Gegenwart von Platinschwamm unter Bildung von Milchsäure, Ameisensäure und Oxalsäure zerlegt, ohne daß Alkohol und Kohlensäure zum Vorscheine kommen; dagegen sah *Jolles*[4]), wenn er die Alkalispaltung bei Gegenwart von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffsuperoxyd und Silberoxyd, und bei Körpertemperatur vor sich gehen ließ, nur Ameisensäure in erheblicher Menge entstehen.

Daß der Zucker durch Einwirkung von verdünnten Alkalien bereits bei Körpertemperatur einer weitgehenden Zersetzung anheimfallen kann, unterliegt also keinem Zweifel. Es fragt sich aber, ob der Alkalesenzgrad des Blutes und der tierischen

---

1) F. Framm (Labor. O. Nasse, Rostock), Pflügers Arch. **64**, 587 (1896).

2) Buchner, Meisenheimer, Schade, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 623 (1905); **39**, 4217 (1906); **41**, 1009 (1908). Schade, Zeitschr. f. physikal. Chem. **57**, 1 (1906); zit nach Biochem. Zentralbl. **5**, Nr. 2311.

3) J. de Meyer, Revue Méd. Mémoires Lépine **1911**, 517; zit n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, Nr. 2887.

4) A. Jolles, Biochem. Zeitschr. **29**, 152 (1910). Zentralbl. f. innere Med. **1911**, Nr. 1.

Säfte hoch genug ist, damit dieser Zerfallsmodus unter physiologischen Bedingungen überhaupt in Betracht kommen kann. Angesichts einer Feststellung von *Michaelis* und *Rona*[1]), derzufolge in einer Flüssigkeit, deren Hydroxylionengehalt gleich oder sogar noch etwas höher ist, als derjenige des Blutes, ein Zuckerzerfall innerhalb 24 Stunden bei Körpertemperatur praktisch nicht in Betracht kommt, könnte man nun sich versucht fühlen, die Bedeutung dieses Momentes von vornherein abzuleugnen. Tatsächlich liegen aber die Verhältnisse nicht so einfach, insoferne die Anwesenheit von Katalysatoren sicherlich geeignet ist, dieselben vollkommen zu verschieben. So hat *Walter Löb* festgestellt, daß in salzfreien Zuckerlösungen von Blutalkalessenz bei der geringen Hydroxylionenkonzentration, (die nur unbedeutend von derjenigen des reinen Wassers abweicht), die Glykolyse nur unbedeutend ist, daß dieselbe jedoch durch Zusatz von Phosphaten eine erhebliche Steigerung erfährt[2]). Sehr lehrreich ist auch eine Feststellung desselben Autors, derzufolge zwar der eisenhaltige Blutfarbstoff trotz seines ausgeprägten Peroxydasecharakters auch bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd Traubenzucker nicht anzugreifen vermag, während dagegen aus alkoholischem Pankreasextrakt durch Umsetzung mit Eisensalzen gewinnbare Substanzen schon bei Luftdurchleitung eine ausgiebige Zuckerspaltung bewirken, bei der (neben geringen Mengen von Ameisensäure, Polyoxysäuren und Kohlensäure) hauptsächlich Pentose und Formaldehyd entsteht[3]). Auch das Mangan und das Kalium vermögen nach *Slosse*[4]) die Alkalihydrolyse des Zuckers zu beschleunigen. Es ist ja sicherlich sehr schwierig, die physiologische Bedeutung derartiger Beobachtungen richtig einzuschätzen; doch werden wir schwerlich fehlgehen, wenn wir die Mitwirkung irgendwelcher Katalysatoren bei den Vorgängen der Zuckerspaltung im Organismus vermuten. Für die physikalisch-

Bedeutung von Katalysatoren für den Zuckerzerfall.

1) L. Michaelis und P. Rona, Biochem. Zeitschr. **23**, 364 (1910).

2) W. Löb (Virchow-Krankenh., Berlin), Biochem. Zeitschr. **32**, 43 (1911).

3) W. Löb und G. Pulvermacher, Biochem. Zeitschr. **29**, 316 (1910).

4) A. Slosse, Bull. de la Soc. Roy des Sciences méd. Bruxelles, 5. Mai 1911.

chemische Forschung eröffnet sich hier ein weites und dankbares Arbeitsfeld.

Die naheliegende Frage, wieso der Organismus, wenn derselbe mit solcher Leichtigkeit Zucker zu zerstören vermag, denn überhaupt in der Lage ist, große Kohlehydratvorräte aufzustapeln, kann, wie *Jolles* meint, vielleicht dahin beantwortet werden, daß das Glykogen infolge Fehlens freier Aldehydgruppen weit schwerer angegriffen wird, als der Zucker, derart also, daß der Organismus durch Anhäufung von Glykogen in der Leber und den Muskeln die Dextrose vor den zerstörenden Einflüssen des Alkalis bewahrt[1]).

Es war sicherlich die Verfolgung eines fruchtbaren Gedankens, wenn *Walter Löb*[2]) einerseits, *Carl Neuberg*[3]) andererseits sich bemühten, durch das Studium der Elektrolyse von Zuckerarten Analogien zu der physiologischen Zuckerzerstörung im Organismus ausfindig zu machen. Es scheint, daß Formaldehyd und Pentose als Phasen der Zuckerspaltung und der Zuckersynthese auftreten können, welche sowohl bei der elektrolytischen Reduktion des Traubenzuckers, als auch bei der Einwirkung von Sauerstoff auf Glukose zur Beobachtung gelangen. Es dürfte sich hierbei um die Störung eines Gleichgewichtes

Elektrolytische Spaltung des Zuckers.

$$\underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} \rightleftharpoons \underset{\text{Pentose}}{C_5H_{10}O_5} + \underset{\text{Formaldehyd}}{CH_2O}$$

handeln.

W. Löb, der bei der Elektrolyse des Traubenzuckers in verdünnter Schwefelsäure unter Anwendung von Bleielektroden Glukonsäure, Zuckersäure, Arabinose, Arabonsäure, Trioxyglutarsäure, Formaldehyd und Ameisensäure[4]) nachweisen konnte, schematisiert den Vorgang in folgender Weise:

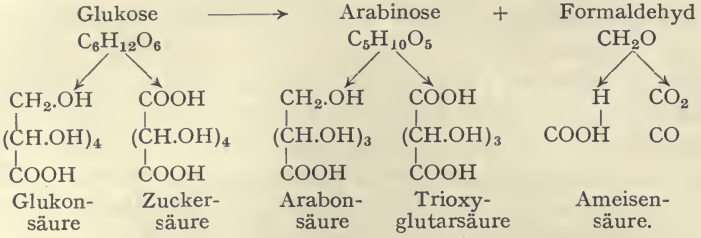
---

1) A. Jolles, Wiener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 45.

2) W. Löb, Biochem. Zeitschr. **17**, 132 (1909).

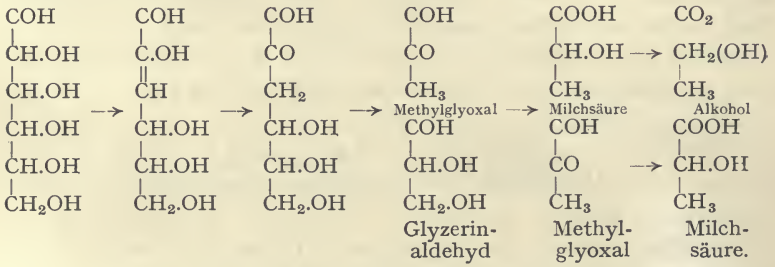
3) C. Neuberg mit L. Scott und S. Lachmann, Biochem. Zeitschr. **17**, 270 (1909); **24**, 152 (1910).

4) Über die Ameisensäure als Zwischenprodukt der Zuckerspaltung im Organismus vgl.: O. Steppuhn und H. Schellenbach, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**, 274 (1912).



Auch unter der Einwirkung ultravioletter Lichtstrahlen kann die Spaltung von Zucker unter Bildung von Aldehyden und flüchtigen Säuren erfolgen und bis zum Auftreten von Formaldehyd und Kohlensäure fortschreiten[1]).

Im Ganzen sehen Sie, daß man beim Studium des Zuckerabbaues im Organismus noch nicht weit über das Stadium der Hypothesen hinausgelangt ist; da Papier bekanntlich geduldig ist, existieren deren eine große Anzahl, mit denen ich Sie lieber verschonen will. Es mag genügen, eine derselben, die von *Wohl*[2]) herrührt, anzuführen[3]):



Ich möchte hier nicht unerwähnt lassen, daß auch die Brenztraubensäure $CH_3.CO.COOH$, welche nach *Paul Meyer*[4]) den Zuckerbildnern zugezählt werden darf und welche nach *Neuberg*[5]) durch Hefe zu Aldehyd und Kohlensäure vergoren

1) P. Meyer (Labor. Neuberg), Biochem. Zeitschr. **32**, 1 (1911). A. Jolles, ibid. **33**, 252 (1911). H. Bierry, V. Henri und Ranc Compt. rend. **152**, 1629 (1911) und frühere Mitteilungen.

2) A. Wohl (Danzig), Biochem. Zeitschr. **5**, 54 (1907).

3) Schreibweise ohne Berücksichtigung der sterischen Konfiguration.

4) P. Mayer (Labor. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. **40**, 441 (1912).

5) C. Neuberg, Berl. physiol. Ges. 1. Nov. 1912.

werden kann ($CH_3 . CO . COOH = CH_3 . COH + CO^2$), als mögliche Zwischenstufe des physiologischen Zuckerabbaues in Betracht kommt.

Mechanismus der alkoholischen Zuckergärung.

Man hat durch Ergründung des Mechanismus der alkoholischen Zuckergärung Aufschlüsse über den Zuckerabbau im Organismus zu erlangen gehofft. Der Umstand, daß, wie gesagt, keinerlei sichere Anhaltspunkte für die Annahme vorliegen, daß der Alkoholbildung im Tierkörper irgend eine physiologische Bedeutung zukommt, läßt den Wert dieser Bemühungen von vornherein fraglich erscheinen. Auch ist es selbstverständlich, daß ich nicht daran denken kann, Ihnen auch nur einen kurzen Abriß der Gärungslehre, welche sich im Laufe der letzten Dezennien zu einer selbstständigen Wissenschaft entwickelt hat, zu geben. Ich will mich hier damit begnügen, Ihnen mit wenigen Worten anzudeuten, welche Zwischenstufen, dem heutigen Stande des Wissens entsprechend, für den Übergang des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure in erster Linie in Betracht kommen dürften.

Man hat früher vielfach daran gedacht, daß das Zuckermolekül bei der Gärung zunächst in zwei Moleküle Milchsäure zerfällt, und diese weiterhin in Alkohol und Kohlensäure gespalten wird:

$$(C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3; \quad C_3H_6O_3 = C_2H_5.OH + CO_2).$$

Wir wissen, daß die Milchsäure mit großer Leichtigkeit in Azetaldehyd und Ameisensäure zerfällt: ($CH_3 . CHOH . COOH = CH_3 . COH + H . COOH$). *Euler* in Stockholm beobachtete das Auftreten von Alkohol und Kohlensäure, nachdem er Milchsäure (oder aber statt dieser eine Mischung äquivalenter Mengen von Azetaldehyd und Ameisensäure) der Einwirkung der ultravioletten Strahlen einer Uviollampe unterworfen hatte[1]). Dennoch ist man von der Vorstellung, die Milchsäure sei ein Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung, abgekommen. Wäre sie dies, so müßte sie durch Hefepilze ebenso leicht oder eher noch leichter vergoren werden, als der Zucker selbst. Es ist das aber keineswegs der Fall; vielmehr bleibt zugesetzte Milchsäure von der Gärung unberührt[2]).

1) H. Euler (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chemie **71**, 311 (1911).
2) A. Slator, Ber. d. deutsch.-chem. Gesellsch. **40**, 123 (1907).

Später waren die um die Aufklärung des Gärungsvorganges hochverdienten Forscher *Eduard Buchner* und *Jakob Meisenheimer*[1]) geneigt, das der Milchsäure isomere Dioxyazeton $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH \end{matrix}$ als intermediäres Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung anzusehen, da sie beobachtet hatten, daß diese Substanz nicht nur von lebenden Hefezellen, sondern auch von Hefepreßsaft unter Zusatz von abgekochtem Saft, (der das »Coenzym« enthält), glatt vergoren wird. Zwar hat *A. Slator* kürzlich auch die Annahme des Dioxyazetons als Zwischenproduktes der alkoholischen Gärung abgelehnt, da er fand, daß während z. B. ein Dezigramm Dextrose bei einem Versuche von Hefe in 20 Minuten völlig vergoren worden war, ein Dezigramm Dioxyazeton in einem Parallelversuche überhaupt keine Veränderung erfahren hatte[2]). Doch wird die Berechtigung derartiger Einwände von den erstgenannten Forschern nicht anerkannt[3]).

Neuere Forschungen von *Lebedew*, *Harden* und *Young*, sowie von *Euler* scheinen dafür zu sprechen, daß die in den Gärungsgemischen enthaltene Phosphorsäure eine wichtige Rolle bei dem Gärungsvorgange spielt, insoferne sich dieselbe mit der Hexose zu einem Ester vereinigt, der seinerseits viel leichter der fermentativen Spaltung anheimfällt; vielleicht kommt auch einer intermediären Bildung einer Triose, bzw. eines Trioseesters bei dem Gärungsvorgange eine Bedeutung zu[4]). Doch sind das vorderhand noch dunkle und vieldeutige Dinge.

---

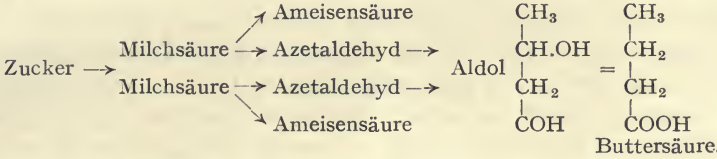
1) E. Buchner und J. Meisenheimer, Ber. d. deutsch.-chem. Ges. **43**, 1773 (1910).

2) A. Slator, Ber. d. deutsch.-chem. Ges. **45**, 43 (1912).

3) E. Buchner und Meisenheimer, Ber. d. deutsch.-chem. Ges. **45**, 1632 (1912). Vgl. auch: Harden und Young, ibid. **40**, 458 (1912). Chick (Lister Inst., London), Biochem. Zeitschr. **40**, 479 (1912).

4) A. v. Lebedew (Inst. Pasteur), Ber. d. deutsch.-chem. Ges. **44**, 2932 (1911). Biochem. Zeitschr. **36**, 248 (1911). Ann. Inst. Pasteur **25**, 847 (1911). H. Euler (Stockholm), gem. mit Kullberg, Ohlsén, Fodor, Zeitsch. f. physiol. Chem. **74**, 15 (1911); **76**, 468 (1911). Biochem. Zeitschr. **36**, 401 (1911).

Von einem gewissen Interesse für das Studium der Vorgänge des physiologischen Zuckerabbaues könnten meines Erachtens die Beobachtungen über den Mechanismus der Buttersäuregärung sein. Die Buttersäure kann durch Gärung sowohl aus Hexosen als auch aus Milchsäure entstehen. *Buchner* und *Meisenheimer*[1]) haben sich nun diesen Vorgang derart zurechtgelegt, daß sie annehmen, der Zucker zerfalle zunächst zu Milchsäure und diese wiederum zu Azetaldehyd[2]) und Ameisensäure, worauf je zwei Moleküle des Aldehyds sich zu Aldol kondensieren und dieses sich schließlich zur isomeren Buttersäure umlagert: Buttersäuregärung.



Die Gleichung der Buttersäuregärung wird meist geschrieben:

$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2H_2.$$

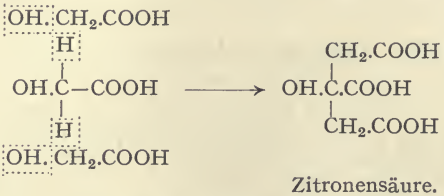
Nicht ohne Interesse für die Frage des Zuckerabbaues im Organismus scheinen mir schließlich die Beobachtungen über die Zitronensäuregärung zu sein und zwar schon deswegen, weil die Zitronensäure als Bestandteil der Milch auch im Tierkörper auftritt. Bei Kultur gewisser Citromycesarten auf passenden Nährböden, die stickstoffarm sind und einen Kreidezusatz enthalten, um die gebildete Zitronensäure als schwer lösliches Kalksalz zu binden und so vor weiterer Zersetzung zu bewahren, kann die Gärung des Zuckers derart geleitet werden, daß im wesentlichen nur Zitronensäure und Kohlensäure, jedoch weder Alkohol noch aber Essig-, Milch- oder Bernsteinsäure auftritt[2]). Daß die verzweigte Kette der Zitronensäure nur einer Synthese ihre Entstehung verdanken kann, ist ohne weiteres einleuchtend. Man meinte, dieselbe z. B. durch Zusammentritt dreier Moleküle Zitronensäuregärung.

1) E. Buchner und J. Meisenheimer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1910 (1908).

2) Vgl. die Angaben von Kostytschew (St. Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **79**, 130 (1912), über die Bildung von Azetaldehyd bei der alkoholischen Zuckergärung.

3) E. Buchner und H. Wüstenfeld, Zeitschr. f. Biochem. **17**, 395 (1909).

Glykolsäure $\begin{matrix}CH_2.OH\\|\\COOH\end{matrix}$ unter Austritt von Wasser erklären zu können:



Zitronensäure.

Daß sich aber der Vorgang der Zitronensäuresynthese auch wirklich in dieser Weise abspielt, ist ebensowenig bewiesen, als man anzugeben in der Lage ist, wie das hypothetische Zwischenprodukt, die Glykolsäure, aus dem Zucker entsteht.

Alles in allem kann man sich nicht darüber wundern, daß die Art der Zuckerzerstörung in den Tiefen des Organismus uns bisher ein Geheimnis geblieben ist, wenn es nicht einmal gelingen mochte, längst bekannte, in vitro sich im größten Umfange vollziehende und dem Studium bequem zugängliche Vorgänge, wie die alkoholische Gärung und die verschiedenen Arten saurer Gärung, in befriedigender Weise aufzuklären.

XL. Vorlesung.

Verdauung und Resorption der Fette.

Wir lenken unsere Schritte nunmehr einem neuen Territorium zu; demjenigen, der Biochemie der Fette. Es wird wohl am besten sein, wenn wir es hier ungefähr ebenso halten, wie bei der Wanderung, die uns durch die Gebiete des Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsels geführt hat. Mit der Aufnahme der Fette in den Digestionstrakt beginnend, soll uns zunächst die Verdauung und Resorption derselben beschäftigen; sodann werden wir die Fette auf ihrem Wege durch die Chylus- und Lymphbahnen und durch die Organe, sowie ihre Umsetzungen bei physiologischen und pathologischen Vorgängen verfolgen, bis dahin, wo dieselben, ebenso wie ihre Bruchstücke, in den Tiefen des intermediären Stoffwechsels versickern und unseren Blicken entschwinden.

Lipase des Magens.

So wollen wir also mit der Betrachtung der Vorgänge der Fettverdauung beginnen. Da wäre denn die Magenverdauung der Fette[1]) die erste Station. Über diesen Gegenstand ist zwar viel geschrieben worden, im Grunde genommen aber wenig zu sagen. Es unterliegt nach den Untersuchungen *Volhard*s u. a. keinem Zweifel, daß der Magen lipolytisches Ferment enthält und daß die physiologische Fettspaltung auch bereits daselbst beginnt. So fand *London*[2]) beim Fistelhunde, daß etwa ein Drittel des in emulgierter Form eingeführten Fettes schon im Magen zu Glyzerin und Fettsäuren aufgespalten wird. Daß unter Um-

---

1) **Literatur über die Lipase des Magens**: C. Oppenheimer, die Fermente II. 3. Auflage S. 15—16 (1909).

2) E. S. London und M. A. Wersilowa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **56**. 545 (1908).

ständen bereits auch etwas Fett im Magen resorbiert werden kann, soll nicht bezweifelt werden. So hat *Otto Weiß*[1]) einen derartigen Resorptionsvorgang im Magen von Ringelnattern, sowie von neugeborenen Hunden und Katzen beobachtet; beim erwachsenen Menschen kommt ihm aber sicherlich keine Bedeutung zu. Es scheint auch die lipolytische Kraft des reinen Magensaftes erheblich geringer zu sein, als man früher anzunehmen geneigt war[2]). Aus den schon bei früherer Gelegenheit erwähnten Untersuchungen von *Pawlow* und *Boldyreff* haben wir erfahren, daß gerade nach Aufnahme fettreicher Nahrung sehr leicht eine Rückströmung des Duodenuminhaltes in den Magen erfolgen kann. Die erste in das Duodenum gelangte Fettportion kann, ähnlich wie Säure, einen Pylorusreflex auslösen; doch kommt es dabei anscheinend nicht, (wie dies beim Säurereize der Fall ist), zu einem Verschlusse des Pylorus, vielmehr zu einer Sistierung der normalen Antrumperistaltik. So kann sich das in den Magen gelangende Pankreassteapsin an der Fettspaltung daselbst beteiligen[3]). Manche Autoren waren geneigt, dem reinen Magensafte jede lipolytische Wirksamkeit abzusprechen. Doch trifft dies offenbar nicht zu, vielmehr beruht die im Magen stattfindende Fettspaltung teilweise auch auf der Wirkung eines von der Magenschleimhaut abgesonderten Enzyms[4]), dessen Sekretion derjenigen des Pepsins angeblich parallel geht[5]). Auch die Feststellung *Laqueurs*, derzufolge die Magenlipase von Galle nicht aktiviert wird, spricht gegen eine Identität mit dem Pankreassteapsin[6]). Eine sonderliche physiologische Bedeutung

---

1) O. Weiß (physiol. Inst. Königsberg), Pflügers Arch. **144**, 540 (1912); vergl. auch W. Lamb, Journ. of Physiol. **40**, Proc. Physiol. Soc. XXIII. 1910. (Fettresorption im Magen gesäugter Kätzchen.)

2) E. S. London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 125 (1906).

3) Vergl. S. J. Levites (St. Petersburg), Biochem. Zeitschr. **20**, 220 (1909). Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 273 (1906).

4) Vergl. S. v. Pesthy (Labor. F. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. **34**, 147 (1911).

5) Heinsheimer, Deutsch. med. Wochenschr. **1906**, 1194.

6) E. Laqueur (Labor. R. Gottlieb, Heidelberg), Hofmeisters Beitr. **8**, 281 (1906).

möchte ich aber den lipolytischen Vorgängen im Magen nicht zuerkennen.

Von ganz anderer Bedeutung ist die Frage, in welcher Art die Fettresorption im Darme sich vollzieht. Bekanntlich wird das Fett im Dünndarme, nachdem sich dasselbe mit der Galle und dem Pankreassekrete vermengt hat, seiner Hauptmenge nach in eine feine Emulsion umgewandelt. Drei Dezennien lang ist über die Frage gestritten worden, ob die emulgierten Fettröpfchen als solche von den Darmepithelzellen aufgenommen werden, oder ob die Fette im Darmkanal erst in Glyzerin und Fettsäuren zerlegt und die Komponenten in gelöster Form resorbiert werden, um sich nach vollzogener Resorption wieder zu neutralem Fett zu vereinigen. **Probleme der Fettresorption.**

Auf die einzelnen Phasen dieses Meinungskampfes möchte ich hier nicht näher eingehen[1]). Es mag genügen, hier festzustellen, daß die von *W. Kühne*, *J. Munk*, *M. Nencki*, *E. Pflüger*, *O. Frank* und vielen anderen verfochtene Anschauung, derzufolge ein Lösungsvorgang der Resorption der Fette (— zum mindesten der Hauptmenge derselben —) vorausgehen muß, vielfach unterstützt worden ist. »Daß der größte Teil des Fettes vor der Resorption gespalten und damit in wasserlösliche Form übergeführt wird«, meint *O. Cohnheim*[2]), »ist sicher und es existiert kein einziger Grund und keine einzige Beobachtung, weshalb sich nicht alles Fett ebenso verhalten soll, wenn auch der negative Beweis, daß nicht ein gewisser Teil des Fettes in Emulsion die Epithelien passiert, noch nicht erbracht ist und außer durch Überlegungen allgemeiner Natur schwer zu erbringen sein dürfte.«

Ich vermute, daß es Ihnen nicht unwillkommen sein wird, wenn ich Ihnen die wichtigsten Gründe, auf die sich diese Anschauung stützt, vergegenwärtige.

Wollen Sie sich zunächst klar machen, daß sich das Fett im

---

1) **Literatur über Spaltung, Resorption und Synthese des Fettes im Darme:** J. Munk, Ergebn. d. Physiol. **1**, 317—323 (1912). O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 555, 618—621 (1907). Physiol. d. Verd. u. Ernähr. 165—169 (1908). E. H. Starling, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 226—233 (1909).

2) O. Cohnheim, Biochem. Zentralbl. **1**, 174 (1903).

Fettspaltung und Lösung der Spaltungsprodukte.

Darme weitaus seiner Hauptmenge nach nicht als Neutralfett, vielmehr in gespaltenem Zustande vorfindet, derart, daß, insbesondere in den unteren Darmpartien, das Neutralfett hinter den Seifen und freien Fettsäuren ganz in den Hintergrund tritt.

Wollen Sie sich ferner die wichtige Tatsache vergegenwärtigen, (die man heute kennt, früher aber nicht gekannt hat), daß durch die Anwesenheit der gallensauren Salze, des Lezithins und Cholesterins des Gallensekretes im Dünndarminhalte physikalisch-chemische Bedingungen geschaffen werden, bei denen die Spaltungsprodukte des Fettes, gleichviel ob saure oder alkalische Reaktion herrschen möge, in Lösung gehalten werden. Es gilt dies nicht nur für die freien Fettsäuren, sondern sogar auch für die schwerlöslichen Calcium- und Magnesiumverbindungen derselben.

Fettsynthese in der Darmwand.

Die Möglichkeit einer Fettsynthese in der Darmwand geht mit voller Klarheit aus den Versuchen von *J. Munk* sowie aus denjenigen von *O. Frank* hervor; es hat sich gezeigt, das im Chylus des Ductus thoracicus Neutralfett nicht nur nach Verabreichung von solchem auftritt, sondern auch nach Verfütterung der freien Fettsäuren, sowie auch der Alkalisalze und Ester derselben. Woher das Glyzerin, das für diese Synthese erforderlich ist, stammt, ist nicht klargestellt; man muß sich vorläufig mit der Tatsache begnügen, daß dasselbe von der Darmwand in anscheinend unbegrenzter Menge produziert werden kann. Wäre dies nicht der Fall, so wäre es vollkommen unverständlich, wieso selbst nach Verfütterung sehr großer Mengen von Seifen oder freier Fettsäuren immer nur Triglyzeride in der Lymphe des Brustganges erscheinen. Die Feststellung, daß in die Zirkulation eingebrachte Seifen giftig wirken, es daher unzweckmäßig wäre, wenn solche in den Blutstrom hineingelangen würden, kann natürlich nicht als Erklärung gelten. Wir stehen hier eben noch vor einem ungelösten Rätsel. Wenn aber die Darmwand das Kunststück fertig bringt, die Fettsynthese aus Fettsäure und Glyzerin selbst dann zu vollziehen, wenn ihr kein Glyzerin beigestellt wird, warum sollten wir daran zweifeln, daß sie die Synthese auch dann zu bewerkstelligen vermag, wenn gleichzeitig mit den Fettsäuren die äquivalenten Glyzerinmengen aus dem Darme zur Resorption gelangen?

Aus neuen Versuchen von *O. Frank*[1]) geht hervor, daß verfütterte Monoglyzeride nicht als solche im Chylus erscheinen, vielmehr in Triglyzeride verwandelt werden. Die zu dieser Synthese notwendigen Fettsäuren, welche das Monoglyzerid zum Triglyzerid ergänzen, müssen aber erst aus der Spaltung des ersteren entstanden sein. Der Rückschluß auf eine umfangreiche Spaltung des verfütterten Fettes ist also in diesem Falle sicherlich nicht von der Hand zu weisen.

Verhalten unverseifbarer Emulsionen

Der klarste Hinweis auf die Tatsache, daß der Darm das Fett sicherlich nicht ausschließlich in Form einer Emulsion, vielmehr mindestens zum Teile in gelöstem Zustande aufnimmt, liegt aber meiner Empfindung nach in dem Umstande, daß auch die feinste Emulsion von Lanolin[2]), Petroleum oder Paraffin (also einer Substanz, die ihrer chemischen Eigenart gemäß, nicht, wie das Fett, im Darme in eine gelöste Form übergeführt werden kann) einer Resorption unzugänglich ist. Wird Neutralfett mit weichem Paraffin zusammengeschmolzen und das Gemenge in Form einer feinen Emulsion in den Darm eingeführt, so nimmt dieser nur das Fett auf, während er das Paraffin verschmäht[3]). Ich möchte dies als ein richtiges Experimentum crucis ansehen. Die später von *Lafeyette Mendel* bestätigte Feststellung *Hofbauer*s und *S. Exner*s[4]), derzufolge mit Fettfarbstoffen tingiertes Fett in gefärbtem Zustande in die Chyluswege übergehen kann, gestattet nach *Pflüger* sowie auch nach *L. B. Mendel* insoferne keinen Rückschluß auf die Art der Resorption, als derartige Farbstoffe auch in freien Fettsäuren bzw. in einer gallenhaltigen Lösung von Fettsäuren und Seifen löslich sind, daher diese sehr wohl ein

---

1) A. Argyris und O. Frank (München), Zeitschr. f. Biol. **59**, 143 (1912).

2) W. Connstein, Arch. f. (An. u.) Physiol. **1899**, 30. A. v. Fekete (Physiol. Inst. Budapest), Pflügers Arch. **139**, 211 (1911).

3) V. Henriques und C. Hansen, Zentralbl. f. Physiol. **14**, 313 (1900).

4) L. Hofbauer (Labor. S. Exner, Wien), Pflügers Arch. **81**, 263 (1900); **84**. 619 (1901); Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 475 (1902). S. Exner, Pflügers Arch. **84**, 628 (1901). L. B. Mendel (Yale Univers.), Amer. Journ. of Physiol. **24**, 493 (1909).

Vehikel abgeben können, um die Farbstoffe durch die Darmwand hindurch in die Chylusbahnen zu befördern[1]).

Schließlich müßte die Existenz fettspaltender Fermente im Darme, wie *O. Cohnheim* meint, unverständlich und überflüssig erscheinen, wenn die Resorption ausschließlich in Emulsionform erfolgen würde.

Histologische Beobachtungen über Fettresorption.

Den Einwänden *Pflüger*s gegenüber betont jedoch *Sigmund Exner*[2]), daß die histologische Beobachtung es immerhin wahrscheinlich macht, daß ein Teil des Fettes ungespalten zur Resorption gelangt. »Ich habe es immer für wahrscheinlich gehalten« sagt *Exner*, »daß Fett zum Teil unverseift resorbiert wird, da ich seit den sechziger Jahren eine Anzahl der im Wiener physiologischen Institute durchgeführten Untersuchungen[3]) über die Wege der Resorption verfolgte, dabei immer wieder auf Erscheinungen stieß, welche diese Anschauung stützen ..... Als die Behauptung, alles Fett werde vor der Resorption in lösliche Form übergeführt und später wieder regeneriert, an Boden gewann, mußte ich mir sagen: Wenn man einerseits die Fetttröpfchen (vielleicht waren es auch Fettsäuretröpfchen) im Darminhalte, im Stäbchensaume, im Protoplasma der Epithelzelle usw. endlich in den Chylusgefäßen sieht, ist es da nicht wahrscheinlicher, daß sie alle Tröpfchen derselben Provenienz sind und man sie zuerst vor der Resorption, sodann an jedem Punkte des Weges angetroffen hat, als daß den Tröpfchen, die man im Innern des Darmes sieht, noch das Schicksal bevorsteht, aufgelöst zu werden und die hart daneben gelegenen Tröpfchen im Saume oder auch in der Zelle schon wieder aus dieser Lösung ausgeschieden, also regeneriert sind? ..... Lösungen gehen durch alle Epithelien, Fette in großer Quantität speziell durch das Dünndarmepithel; sollte es ein Zufall sein, daß gerade nur das Dünndarmepithel jenen eigentümlichen Saum besitzt, der bei seiner Zusammensetzung aus palissadenartig nebeneinandergestellten lebenden Stäbchen doch wohl die Bedeutung eines Siebes haben

1) E. Pflüger, Pflügers Arch. **81**, 375 (1900); **85**, 1 (1901). L. B. Mendel l. c.; vergl. auch: L. B. Mendel und A. L. Daniels (Yale Univers. New. Haven), Journ. of biol. Chem. **13**, 71 (1912).

2) S. Exner, Pflügers Arch. **84**, 628 (1901).

3) E. Brücke, S. v. Basch, F. v. Winiwarter.

muß . . . . . Ich weiß wohl, daß das alles nur Wahrscheinlichkeitsgründe sind und würde von denselben nicht sprechen, wenn ich auf der anderen Seite einen wirklichen Beweis sehen würde. Ich sehe aber auch dort nur Wahrscheinlichkeitsgründe. Denn selbst wenn Jemandem der Beweis gelungen wäre, daß in diesem oder jenem speziellen Falle alles Fett vor der Resorption gespalten oder verseift worden wäre, so würde damit noch lange nicht erwiesen sein, daß dem immer oder auch nur in der Regel so ist . . . .«

Man hat vielfache Versuche gemacht, auf dem Wege histologischer Untersuchung den Geheimnissen der Fettresorption näher zu kommen. Die früher mehrfach behauptete Synthese von Fett aus Seifen und Glyzerin durch überlebende Darmschleimhaut hat sich zwar nicht bestätigt[1]); dagegen haben Untersuchungen aus dem Laboratorium von *Fano* in Florenz[2]) gezeigt, daß die Epithelzellen der Darmschleimhaut bei Berührung mit Ölsäure oder einer Lösung von Natriumoleat sich mit Fettsäure beladen, wie durch die Osmiumsäurefärbung nachgewiesen werden kann; das neutrale Fett dagegen wird nicht aufgenommen. Es handelt sich bei dieser Erscheinung, welche die Zellen der Magen- und Ösophagusschleimhaut nicht aufweisen, sicherlich um ein rein physikalisches Lösungsphänomen, das auch noch an der in Formol gehärteten Schleimhaut demonstriert werden kann und allem Anscheine nach darauf beruht, daß die Zellen irgend ein Lösungsmittel für Ölsäure enthalten.

Man hat früher auf die Verfolgung der Fettröpfchen auf ihrem Wege durch die Darmepithelzellen großen Wert gelegt. So hat man z. B. Beobachtungen, wie diejenigen *Cuénots* am Darme der Crustaceen, wo die Fettröpfchen nur in dem, dem Lumen zugekehrten Teile der Darmepithelzellen sichtbar waren, für besonders wichtig gehalten. Seitdem man weiß, daß Fettsubstanzen durch die Gegenwart von Eiweißkörpern derart maskiert werden können, daß sie durch Osmiumsäure nicht mehr

---

1) O. Frank und A. Ritter (physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **47**, 251 (1906). Moore, Proc. roy. Soc. **72**, 134 (1903).

2) G. Rossi, Arch. di Fisiol. **5**, 381 (1908).

nachweisbar sind[1]), hat sich das Interesse für Wahrnehmungen dieser und ähnlicher Art wesentlich abgeschwächt.

Nach den Untersuchungen von *Noll* und denjenigen vieler älterer Beobachter wird ein Teil des von der Darmepithelzelle aufgenommenen Fettes dieselbe ohne Aufenthalt verlassen; ein anderer Teil fließt zunächst zu größeren Tropfen zusammen, um sodann allmählich an die Chylusgefäße abgegeben zu werden[2]). Es geschieht dies in der Weise, daß die Fettgranula zunächst in die Spalträume der Zotte und von da aus (mit der aus den Blutkapillaren austretenden Lymphe) in das zentrale Chylusgefäß und schließlich durch die mesenterialen Lymphbahnen in den Ductus thoracicus gelangen, wobei die Kontraktion der Zottenmuskulatur als treibende Kraft wirkt. Die im Gange befindliche Fettresorption verrät sich bei Betrachtung des freigelegten Darmes durch die Füllung der Chylusbahnen mit milchigem Inhalte.

Resorption von Seifen.

Was nun weiter die Frage betrifft, in welcher Form das Fett am leichtesten der Resorption anheimfällt, war man früher vielfach geneigt, anzunehmen, daß in eine Darmschlinge eingeführte Seifenlösungen der Resorption besonders günstige Bedingungen darbieten. Versuche aus dem *Zuntz*schen Institute[3]) haben jedoch gezeigt, daß bei Hunden mit Thiry-Vella-Fisteln der oberen Darmabschnitte, in denen eine prompte Resorption von Fettemulsionen erfolgte, Seifenlösungen auch nach Zusatz von Galle und Pankreassaft nicht zur Resorption gelangten. (Dagegen wurden in Fisteln aus den unteren Darmabschnitten reichlich Seifen resorbiert.) Auch habe ich gemeinsam mit *J. Schütz*[4]) (ebenso wie auch *Bleibtreu*)[5]) die schlechte Resorption von Seifenlösungen aus isolierten Darmschlingen beobachtet. Man könnte sich nun vielleicht versucht fühlen, dies gegen die früher ausein-

1) G. Rossi, Arch. di Fisiol. **4**, 429 (1909).

2) A. Noll (physiol. Inst., Jena), Arch. f. (An. u.) Physiol. **1907**, 349. Physiologentag Würzburg 1909. Zentralblatt f. Physiol. **23**, 290 (1909). Pflügers Arch. **136**, 208 (1910). Vergl. auch die **Literatur**: E. H. Starling, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 226—228 (1909).

3) W. Croner (Labor. N. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. **23**, 97 (1909).

4) O. v. Fürth und J. Schütz, Hofmeisters Beitr. **10**, 462 (1907).

5) M. Bleibtreu, Deutsche med. Wochenschr. **1906**, 1233.

andergesetzte Theorie der hydrolytischen Fettspaltung im Darme auszunützen. So wie aber die ganze Frage heute liegt, würde ich es doch vorziehen, die Beobachtungen in der Art zu deuten, daß es eben einen großen Unterschied ausmacht, ob das Neutralfett in kleinen Portionen hydrolysiert und gleich weiter verarbeitet oder ob der Darm in durchaus unphysiologischer Weise mit großen, vermutlich nicht indifferenten, Seifenmengen überschwemmt wird.

Übrigens werden Fettsäuregemische anscheinend bisweilen schlechter resorbiert, als die entsprechenden Natronsalze[1]).

Was aber die Schnelligkeit der Resorption der Neutralfette betrifft, hängt diese im hohen Grade vom Schmelzpunkte des Fettes ab, insoferne hochschmelzende Fette, (wie es die Talgarten sind), langsamer und unvollständiger resorbiert werden, als ölige und schmalzartige Fette, daher auch mit dem Kote entleerte Fette einen höheren Schmelzpunkt aufweisen, als die entsprechenden Nahrungsfette[2]).

Ich möchte, bevor ich weitergehe, hier eine Bemerkung über die bei Versuchen über Fettresorption empfehlenswerte Methodik einfügen. Man hat früher bei Resorptionsversuchen der verschiedensten Art auf die Methode der »isolierten Darmschlingen« große Stücke gehalten und sich eingebildet, dabei unter besonders »physiologischen« Verhältnissen zu arbeiten. Als ich daher vor einigen Jahren gemeinsam mit *Julius Schütz*[3]) daran ging, die Fettresorption aus abgebundenen Darmschlingen zu studieren, habe ich große Hoffnungen auf diese Versuche gesetzt, umsomehr als unsere Technik gegenüber der unserer Vorgänger[4]) sicherlich eine wesentlich verbesserte war. Um die schädliche Wirkung der bei Darmoperationen unvermeidlichen Abkühlung nach Möglichkeit hintanzuhalten, benutzten wir einen heizbaren

Methode der isolierten Darmschlingen.

1) S. Levites (Inst. f. exper. Medizin St. Petersburg), Zeitschr. für physiolog. Chemie **53**, 349 (1907).

2) J. Munk, F. Müller, Aruschnik, Levites (l. c.), F. Tangl und A. Erdélyi (Budapest), Biochem. Zeitschr. **34**, 94 (1911).

3) O. von Fürth und J. Schütz (l. c.).

4) H. J. Hamburger, Arch. f. (Anat.) u. Physiol. **1900**, 433. H. von Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **45**, 222 (1908). T. Hattori, F. Hercher (Labor. Bleibtreu), Inaug.-Diss. Greifswald 1905. 1907.

Operationstisch, nämlich einen großen mit einer Heizschlange versehenen Blechkasten, der das ganze narkotisierte Tier (— wir arbeiteten an Katzen —) aufnahm; der freigelegte Darm wurde auf Kompressen mit warmer physiologischer Kochsalzlösung ausgebreitet, mit solcher berieselt und sogleich nach Anlegung der Ligaturen und Einspritzung der zu untersuchenden Flüssigkeit reponiert usw. Trotz aller Mühe und Sorgfalt war aber die Resorptionsleistung einer solchen Darmschlinge im Vergleiche zu der physiologischen Leistung des intakten Darmes eine so geringfügige, daß ich alles Vertrauen zu der Methode der abgebundenen Darmschlingen gründlich verloren habe und nur die Tierhekatomben beklagen kann, welche dieselbe gekostet hat und, trotz meiner Warnung, auch sicherlich in Zukunft noch kosten wird. Heute, wo *Pawlow* und *London* uns gelehrt haben, wie man mit Hilfe der Polyfistelmethode Resorptionsversuche unter wirklich physiologischen Bedingungen anstellen kann, hat dieses pseudophysiologische Verfahren meines Erachtens jede Existenzberechtigung verloren.

Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Fettverdauung.

Wir gelangen nunmehr zur Erörterung der wichtigen Frage, welchen Anteil die Galle und das Pankreassekret an der Fettverdauung nimmt. Daß diese beiden Sekrete bei derselben sehr wesentlich beteiligt sind, ist schon von *Bidder* und *Schmidt* im Jahre 1852 festgestellt worden und geht weiterhin aus Beobachtungen *Claude Bernard*s hervor, der beim Kaninchen, (bei dem der Pankreasgang weit hinter dem Ductus choledochus in den Dünndarm einmündet), nach fettreichem Futter die Lymphgefäße erst von jener Stelle des Darmes an mit milchweißem Chylus injiziert fand, wo sich beide Sekrete dem Darminhalte beigemengt hatten. Eine ganz analoge Beobachtung machte *Dastre* bei Hunden, indem er den Ductus choledochus unterband und die Gallenblase durch eine Fistel in die Mitte des Dünndarmes einpflanzte, derart also, daß erst unterhalb dieser Stelle eine Mischung des Speisebreies mit Galle erfolgte, während die Beimengung des Pankreassekretes in normaler Weise sich vollzogen hatte. Eine große Reihe von Beobachtungen an Tieren und Menschen, bei denen nach Ausschluß eines der beiden Sekrete oder auch beider die Fettausnützung vermindert erschien, hat die Tatsache, daß eine normale Fettverdauung das Zusammenwirken beider Sekrete

voraussetzt, zur Gewißheit erhoben[1]). Nach den klinischen Beobachtungen von *Th. Brugsch* verschlechtern akute oder chronisch degenerative Krankheitsprozesse im Pankreas des Menschen die Fettresorption schon in sehr beträchtlichem Maße, (um 50—60%); gesellt sich aber zu der Störung der Pankreassekretion auch noch eine Sistierung des normalen Gallenzuflusses, so beträgt der Fettverlust 80—90%, d. h. es verläßt die Hauptmenge des Fettes unresorbiert den Darm. Es ist daher leicht verständlich, daß es durch künstliche Beibringung von Galle und Pankreassaft gelungen ist, die durch Ausfall dieser Sekrete bedingten Störungen günstig zu beeinflussen. So vermag nach den Angaben *Sandmeyer*s auch der Zusatz von zerkleinertem Pankreas zum Futter die Fettausnützung erheblich zu verbessern[2]).

Wir wollen uns nunmehr die Frage vorlegen, in welcher Weise die mächtige Wirkung der Galle und des Pankreassekretes auf die Fettresorption etwa erklärt werden kann.

Einfluß der Pankreasexstirpation auf die Fettresorption.

Da möchte ich denn, um diesen Punkt erledigt zu haben, zunächst Vorstellungen kurz berühren, die *U. Lombroso* in Bezug auf die Wirksamkeit des Pankreas entwickelt hat. Dieselben beruhen auf der von mehreren Autoren gemachten Feststellung, daß es für die Ausnützung des Fettes keineswegs gleichgültig ist, ob man nur die Pankreasausführungsgänge unterbindet oder ob man die ganze Drüse total exstirpiert. So sah *Rosenberg* nach ersterem Eingriffe bei Hunden keine auffallende Störung der Fettausnützung; wohl aber stellte sich eine solche sogleich ein,

1) C. Voit (1882); F. Röhmann (1882); Fr. Müller (1887); J. Munk (1890); Minkowski und Abelmann (1890); A. Dastre (1891); Sandmeyer (1894); Harley (1895); Hédon und Ville (1897); Rosenberg (1898); Albu (1900); A. Schmidt (1905); F. Umber und Th. Brugsch, Arch. f. exper. Pathol. **55**, 164 (1906). Th. Brugsch (Klinik Umber), Zeitschr. f. klin. Med. **58**, 518 (1906). **Literatur über Bedeutung der Galle und des Pankreassekretes für die Fettverdauung:** J. Munk, Ergebn. der Physiol. **1**, 323—325 (1902). O. Prym, Handb. d. Biochem. **3** II, 116—118 (1909). E. H. Starling, ibid. S. 228—230. A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, II. Aufl. **1**, 32—39 (1906).

2) Vergl. W. Sandmeyer (Physiol. Inst., Marburg), Zeitschr. f. Biol. **31**, 12 (1895). Inouye und T. J. Sato, Arch. f. Verdauungskr. **17**, 185 (1911). M. Adler (Klin. Senator.), Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 302 (1908).

wenn die (infolge Unterbindung bereits stark degenerierte) Drüse hinterher total exstirpiert wurde[1]). Beobachtungen ähnlicher Art sind dann von *U. Lombroso*[2]), *R. Fleckseder*[3]) und von *P. C. P. Jansen*[4]) vielfach gemacht worden. Ersterer hat, (mit Berücksichtigung des Umstandes, daß man nach totaler Pankreasexstirpation unter Umständen fettige Degeneration, Füllung der Fettdepots und sogar Fettsekretion in den Darm beobachten kann), die Lehre aufgestellt, das Pankreas beeinflusse den normalen Ablauf des Fettstoffwechsels nicht nur durch Beistellung des dem Darminhalte beigemengten äußeren Sekretes, sondern auch durch ein in die Blutbahn gelangendes inneres Sekret, welches demnach, ebenso wie es den Kohlehydratstoffwechsel reguliert, auch den Fettumsatz beherrscht[5]). Um diese Auffassung richtig zu beurteilen, muß man sich vor allem vergegenwärtigen, daß die totale Pankreasexstirpation ein sehr schwerer Eingriff ist, der einen unaufhaltsamen Marasmus zur Folge hat. Man wird sich also mit Recht fragen dürfen, ob, wenn in seinem Gefolge im Stoffwechsel alles »darunter und darüber geht«, es wirklich so merkwürdig ist, wenn auch die Fettverdauung in Unordnung gerät. *Minkowski* sah bei Hunden, die nur einen unter die Bauchhaut verlagerten Pankreasrest besaßen, dessen Sekret sich durch eine Fistel nach außen entleerte, die Resorption des Fettes wenig beeinträchtigt, solange der Hund das Sekret auflecken konnte; wurde das Sekret dagegen aufgefangen, so machte sich alsbald eine Verschlechterung der Resorption geltend[6]). Vorderhand sehe ich keinen zwingenden Grund, dem inneren

1) S. Rosenberg, Pflügers Arch. **70**, 371 (1898).

2) U. Lombroso (Turin), Arch. ital. de Biol. **42**, 336 (1904). Pflügers Arch. **112**, 531 (1906); Arch. f. exper. Pathol. **56**, 357 (1907); **60**, 99 (1908); Arch. di Fisiol. **8**, 209 (1910).

3) R. Fleckseder (Lab. H. H. Meyer, Wien), Arch. f. exper. Pathol. **59**, 407 (1908).

4) P. C. P. Jansen (physiol. Inst., Amsterdam), Zeitschr. f. physiol. Chem. **72**, 158 (1911).

5) Auch O. Groß [(Klinik Steyrer, Greifswald), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 106 (1912)] nimmt neuerdings im Einklange mit Lombroso an, daß die Steatorrhoe bei Pankreaserkrankungen durch einen Ausfall der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse zustande kommt.

6) G. Burkhardt (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. d. exper. Pathol. **58**, 252 (1908); vergl. auch die Beobachtungen von Abelmann u. A.

Sekret des Pankreas neben seiner den Zuckerstoffwechsel beherrschenden Aufgabe noch eine weitere analoge Kardinalfunktion in Bezug auf den Fettstoffwechsel zuzuschreiben, da die Störungen des letzteren nach der Totalexstirpation einerseits durch den Ausfall des äußeren Sekretes, andererseits aber durch den Umsturz im Organismus, den der schwere Pankreasdiabetes mit sich bringt, wie ich glaube, ausreichend erklärt werden.

Vielleicht ist Ihnen der Widerspruch nicht entgangen, der darin liegt, daß ich Ihnen zuerst sagte, das Zusammenwirken von Pankreas und Galle sei für den normalen Ablauf der Fettverdauung erforderlich, dann aber auseinandergesetzt habe, daß die Unterbindung der Pankreasausführungsgänge keine sehr merkliche Störung der Fettresorption zur Folge haben muß. Ich möchte aber doch glauben, daß dieser Widerspruch nur ein scheinbarer ist. Wenn unter normalen Verhältnissen sowohl Galle als Pankreas bei der Fettresorption mitwirken (— und dies kann nach den eindeutigen Chylusbeobachtungen von *Cl. Bernard* und *Dastre* nicht bezweifelt werden —), so ist damit nicht gesagt, daß der Organismus nicht über vikariierende Einrichtungen verfügen kann, um den Ausfall des Pankreassekretes bis zu einem gewissen Grade zu kompensieren. So wissen wir, daß die Fettspaltung im Digestionstrakte sich nicht ausschließlich durch das Pankreassteapsin vollzieht, daß sich vielmehr auch Lipasen des Magensaftes, des Darmsaftes und der im Darm in ungeheuren Mengen anwesenden Mikroorganismen daran beteiligen können.

Aktivierung des Pankreassteapsins durch gallensaure Salze.

Wenn wir uns nun weiter bemühen, die Art, wie Pankreassekret und Galle die Fettverdauung beeinflussen, richtig zu verstehen, stoßen wir zunächst auf die wichtige Tatsache, daß das fettspaltende Ferment des Pankreas durch die Galle in seiner Wirkung mächtig verstärkt wird.

Die ersten Angaben über die verstärkende Wirkung der Galle auf das Pankreassteapsin dürften von *M. Nencki* herrühren. Dieselben sind später von einer Anzahl von Beobachtern[1]) be-

1) Dastre (1891); Knauthe (1898); G. G. Bruno (1899); Babkin (1903); K. Gläßner (1904); A. W. Hewlett (1906); vergl. die Literatur: O. von Fürth und J. Schütz, Hofmeisters Beitr. **9**, 28 (1906).

stätigt worden. Die Tatsache als solche schien also festgelegt; dagegen war es bis vor kurzem nicht klargestellt, welchem Bestandteile der Galle diese charakteristische und für die physiologische Wirkung der Galle sicherlich bedeutsame Eigenschaft zukommt. Gegenüber den Angaben *Hewletts*, welcher dem Lecithin der Galle die wichtigste Rolle bei der Fettspaltung zuschreiben zu dürfen glaubte, vermochte ich gemeinsam mit *Julius Schütz* den Nachweis zu erbringen, daß die Wirkung (zum mindesten ihrer Hauptsache nach), an die gallensauren Salze (Glyko- und Taurocholsäure) und zwar an die Cholsäurekomponente derselben geknüpft ist. Trotzdem unsere Befunde für durchaus eindeutig gelten konnten, war es sicherlich dankenswert, daß *R. Magnus*[1]) weiterhin festgestellt hat, daß auch die Natronsalze synthetisch dargestellter Gallensäuren kräftig aktivieren. »Bei der synthetischen Darstellung der beiden Gallensäuren«, sagt *Magnus* »die von der Cholalsäure ausgehend über den Äthylester, das Hydrazid und das Azid dieser Säure ausgeführt wird, werden so zahlreiche und eingreifende Prozeduren (langes Kochen mit Säuren und Laugen, Behandeln mit Hydrazinhydrat, Natriumnitrit usw.) vorgenommen, daß es ganz ausgeschlossen erscheint, daß dabei eine in kleinen Mengen wirksame Substanz intakt bleibt und in nahezu unveränderter Menge durch alle diese Prozesse hindurchgeht . . . . . Die verstärkende Wirkung der Galle auf die Fettspaltung durch Pankreassaft beruht daher auf ihrem Gehalte an gallensauren Alkalien. Der Organismus arbeitet hier mit ähnlichen Mitteln wie die chemische Technik, welche die Fette jetzt ebenfalls durch Fermente spaltet und diese durch kleine Mengen Mangansulfats aktiviert«.

Frage der komplexen Natur des Pankreassteapsins.

Es ergab sich nun aber weiterhin die Frage, wie dieser mächtige Effekt (— kann doch die fettspaltende Wirkung des Pankreassteapsins durch Zusatz einer geringen Gallenmenge unter Umständen um mehr als das Zehnfache verstärkt werden —) gedeutet werden sollte. Meine Schülerin *Hedwig Donath*, die ich veranlaßt hatte, sich mit der Frage näher zu befassen, hat dieselbe

1) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 376 (1906); vergl. auch: E. F. Teorrine (Labor. des Collège de France), Biochem. Zeitschr. **23**, 440 (1910).

dahin beantwortet, daß es sich hier um die Überführung eines unwirksamen Zymogens oder Profermentes in ein wirksames Enzym handelt, welche Umwandlung sich allmählich auch »spontan« vollziehen kann, durch die katalytische Wirkung der gallensauren Salze jedoch in hohem Grade beschleunigt wird. Es erscheint so leicht verständlich, warum Steapsinpräparate sich spontan derart verändern können, daß ihre direkte Wirksamkeit zu, ihre Aktivierbarkeit durch Cholsäure jedoch abnimmt. Auch erfolgt die Aktivierung des Pankreasfermentes durch cholsaure Salze derart, daß die Aktivität nur bis zu einer gewissen Grenze mit der Menge der angewandten Cholsäure zunimmt; von dieser Grenze angefangen bewirkt ein weiterer Zusatz von Cholsäure keine Steigerung der Wirksamkeit[1]). Diese Befunde erhalten durch den Umstand ein allgemeineres Interesse, daß von vielen Seiten her auf gewisse Analogien hingewiesen worden ist, welche die Fermente mit den Toxinen aufweisen. Es ist insbesondere auch die Vermutung geäußert worden, daß die Enzyme, ebenso wie die letzteren, aus zwei Komponenten, einem thermostabilen »Ambozeptor« und einem thermolabilen »Komplement« zusammengesetzt sein können. Beobachtungen, wie diejenigen *H. Donath*s, welche durch Erwärmen auf etwa 60° inaktiviertes Pankreassteapsin durch ein im normalen Pferdeserum enthaltenes thermolabiles Agens teilweise zu reaktivieren vermochte, lassen eine komplexe Natur des Pankreassteapsins immerhin als möglich erscheinen. Ich möchte es jedoch nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß Erscheinungen dieser und ähnlicher Art ganz ebenso gut mit den Vorstellungen *Viktor Henri*s vereinbar sind, der auf Grund ultramikroskopischer Beobachtungen eine Erklärung von »Komplementwirkungen« aus rein physikalischen Faktoren in den Bereich der Möglichkeit gerückt hat[2]).

---

1) H. Donath, Hofmeisters Beitr. **10**, 390 (1907); ausgeführt unter Leitung von O. von Fürth. Vergl. auch: O. Rosenheim, Journ. of Physiol. **40**, Proc. Physiol. Soc. 1910; (Trennung der Pankreaslipase von ihrem Coenzyme.)

2) V. Henri, Physiologenkonkreß Heidelberg, Aug. 1907, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 477 (1907).

Fettsynthese infolge reversibler Fermentwirkung der Lipase.

Die Fermentkinetik der Pankreaslipase ist von vielen Seiten her eingehend studiert worden[1]): doch muß ich es mir versagen, auf diesen, in die Interessensphäre der physikalischen Chemie fallenden, Gegenstand hier näher einzugehen. Nur auf einen Punkt möchte ich, seines besonderen physiologischen Interesses wegen, noch hinweisen, nämlich auf die Tatsache, daß die bei der Verdauung tätigen Lipasen des Pankreas- und Darmsaftes nicht nur befähigt sind, Fett in Glyzerin und Fettsäuren zu zerlegen, sondern auch umgekehrt eine Fettsynthese aus seinen Komponenten zu vollziehen vermögen. Wir haben es hier mit einer typischen reversiblen Fermentwirkung

$$\text{Glyzerin} + \text{Fettsäuren} \rightleftharpoons \text{Neutralfett}$$

zu tun, welche, je nach Umständen, in der einen oder anderen Richtung verlaufen kann und welche die Annahme, daß das im Darmlumen gespaltene Fett in der Darmwand von neuem synthetisch aufgebaut wird, unserem Verständnisse näher rückt[2]). Ebenso wie die Fettspaltung, wird auch die fermentative Fettsynthese durch gallensaure Salze aktiviert[3]).

Fettspaltung im Darme bei Ausfall des Pankreassekretes.

Da, wie wir gesehen haben, den neueren Anschauungen entsprechend, die Resorption des Fettes sich, zum Mindesten seiner Hauptmenge nach, erst nach erfolgter Spaltung vollziehen dürfte, diese letztere aber durch die Galle mächtig verstärkt wird, schien die gestörte Fettresorption nach Ausfall der Galle und des Pankreassaftes auf den ersten Blick ausreichend erklärt zu sein. Bei näherem Zusehen wurde aber diese Erklärung durch die Tatsache scheinbar umgeworfen, daß auch in diesem Falle das mit den Fäces reichlich eliminierte Fett nicht etwa, (wie man erwarten

---

1) Kastle und Löwenhart, H. Engel, J. Lewkowitsch und J. J. R. Macleod, Taylor, A. Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 482 (1905). E. F. Terroine, Biochem. Zeitschr. **23**, 404 (1910) u. a. Vergl. dort die Literatur. Vergl. auch: O. Rosenheim und Mitarb., Journ. of Physiol. **40**, Proceed. Physiol. Soc. 1910.

2) Hanriot, J. H. Kastle und A. S. Löwenhart, O. Mohr, H. Pottevin, Ann. Inst. Pasteur **22**, 901 (1906). H. Donath (l. c.), A. E. Taylor, Journ. of biol. Chem. **2**, 87 (1906, 1907). W. Dietz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 279 (1907).

3) A. Hamsik (čech. Univ., Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 1 (1909); **65**, 232 (1910); **71**, 238 (1911).

könnte), intaktes Neutralfett ist, vielmehr nahezu vollständig in seine Komponenten gespalten erscheint. Es hat dies auf die Vorstellungen über das Wesen der Fettresorption in um so höherem Grade verwirrend gewirkt, als man, wie *E. H. Starling*[1]) sehr mit Recht betont, dabei übersehen hat, daß es nicht nur darauf ankommt, ob das Fett im Digestionstrakte überhaupt gespalten wird, sondern ob es am rechten Orte, nämlich in den oberen Darmpartien, der Spaltung anheimfällt. Geschieht dies (— und dies ist bei fehlender Pankreassekretion anscheinend der Fall —) durch Vermittelung von Mikroorganismen erst in den unteren Intestinalsegmenten, so ist es offenbar zu spät und der Darm vermag mit den Spaltungsprodukten eben nichts mehr anzufangen.

Angesichts des Umstandes, daß die Resorption des Fettes in viel höherem Grade gestört erscheint, wenn der Zufluß sowohl der Galle als auch des Pankreassaftes sistiert ist, als wenn dieser allein ausfällt, ist es wichtig, festzustellen, daß die Galle nicht nur auf die Lipase des Pankreassaftes, sondern auch auf diejenige des reinen Darmsaftes in hohem Grade aktivierend wirkt.

Lösungsvermögen der Galle.

Da, dem vorhin Gesagten zufolge, die offenkundige, mächtige Wirkung der Galle auf die Fettverdauung durch ihren Einfluß auf die Fettspaltung nicht genügend erklärt schien, hat man eifrig nach anderen Erklärungsmöglichkeiten gesucht. Als eine solche ergab sich vor allem das ausgesprochene Lösungsvermögen der Galle gegenüber höheren Fettsäuren und Lipoiden aller Art. Wird z. B. eine milchig getrübte Lecithinsuspension mit einer Lösung gallensaurer Salze versetzt, so wird die Flüssigkeit sogleich klar und man sieht bei ultramikroskopischer Beobachtung die suspendierten Teilchen aus dem Gesichtsfelde verschwinden[2]). Die in der Galle enthaltene Kombination von gallensauren Salzen, Lecithin, Cholesterin und Mucin bildet gemeinsam mit den Seifen ein physikalisch-chemisches System, in dem, (wie wir aus den Untersuchungen von *Moore* und *Rockwood*,

1) E. H. Starling, Handb. d. Biochem. 3^{II}, 230 (1909).

2) L. Kalaboukoff und E. F. Terroine, C. R. Soc. de Biol. **66**, 176 (1909).

Pflüger und *Rossi*[1]) erfahren haben), Fettsäuren in so weitem Umfange löslich sind, daß tatsächlich die größten Mengen davon, die unter physiologischen Bedingungen in Betracht kommen, in wasserlösliche Form übergeführt werden. Es ist dies um so wesentlicher, als auch Seifen im Darminhalte unter Einwirkung der Kohlensäure sehr leicht einer hydrolytischen Dissoziation anheimfallen, derart, daß selbst bei Gegenwart beträchtlicher Mengen von Natriumkarbonat Fettsäuren in freiem Zustande vorhanden sein können[2]). Ob neben diesem wichtigen Umstande auch die (früher hoch eingeschätzte) Begünstigung der Emulsionsbildung durch das in der Galle enthaltene Alkali, sowie die Herabsetzung der Oberflächenspannung des Darminhaltes durch die gallensauren Salze[3]), oder ob endlich eine durch die Galle verursachte Steigerung der resorptiven Aktivität der Darmepithelzellen in Betracht kommt, möge dahin gestellt bleiben.

Lipämie.

Wir wollen nunmehr einen Schritt weitergehen und uns klar machen, auf welchem Wege das Fett in die Blutbahn gelangt und in welcher Form wir das vom Darme aus aufgenommene Fett im Blute antreffen.

Resorptionswege des Fettes.

Daß ein Teil des Fettes den Weg über die Lymphbahnen und den Ductus thoracicus einschlägt, lehrt schon die unmittelbare anatomische Betrachtung eines nach einer fettreichen Mahlzeit getöteten Tieres. Manche Beobachtungen, wie z. B. diejenigen von *Munk* und *Rosenstein* an einem Mädchen mit Thoracicusfistel, sprechen auch dafür, daß unter Umständen sogar die Hauptmenge des Fettes diesen Weg einschlägt. Ein Teil des Fettes gelangt aber zweifellos direkt in die Blutbahn. *J. Munk* und *Friedenthal* sahen nach Unterbindung des Ductus thoracicus und reichlichem Genusse fettreicher Nahrung (Sahne) den Fettgehalt des Blutes zuweilen auf das 6fache der Norm ansteigen, derart, daß das (durch Ammoniumoxalat ungerinnbar gemachte) Blut sich beim Stehen mit einer dicken Rahmschichte bedeckte[4]). Von besonderer Bedeutung für die Frage

1) G. Rossi (Lab. G. Fano, Florenz), Arch. di Fisiol. **4**, 429 (1907), zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **21**, 811 (1907).

2) G. Rossi l. c.

3) Vergl. G. Billard, C. R. Soc. de Biol. **61**, 323 (1906).

4) J. Munk und H. Friedenthal, Zentralbl. f. Physiol. **15**, 297 (1901).

der Resorptionswege des Nahrungsfettes scheint mir jedoch eine zu wenig beachtete Untersuchung aus dem Laboratorium *Bottazzis*[1]) in Neapel zu sein, bei der im Zustande der Fettverdauung befindlichen Tieren zwei Blutproben gleichzeitig aus Pfortader und Halsvene entnommen und in Bezug auf ihren Fettgehalt verglichen wurden. Würde sich wirklich der Hauptstrom des Fettes aus dem Ductus thoracicus in die Vena jugularis ergießen, so müßte der Fettgehalt im Blute dieser letzteren selbstverständlich immer den Fettgehalt des Pfortaderblutes übertreffen; tatsächlich ist aber das Gegenteil beobachtet worden. Auch hat man in der Thoracicuslymphe, die während der Resorption einer bestimmten Fettmenge gesammelt worden war, nicht mehr als 60% der aus dem Darme verschwundenen Fettmenge nachzuweisen vermocht. *H. J. Hamburger*[2]) hat sich davon überzeugt, daß die Seifenresorption aus Dünndarmschlingen des Hundes auch nach Unterbindung der sichtbaren Lymphgefäße vor sich geht.

In welcher Form tritt nun das resorbierte Fett im Blute auf? Hämokonien. Nach reichlicher Fettnahrung erscheint das Plasma, ebenso wie das aus dem geronnenen Blute ausgepreßte Serum, milchig; auch können sich beim Stehen an der Oberfläche die Fettkügelchen zu einer rahmartigen Schicht ansammeln. *Kreidl* und *Neumann*[3]) haben bei ultramikroskopischer Untersuchung des Blutes zur Zeit der Fettresorption im Dunkelfelde das Auftreten von zahlreichen, glänzenden, feinsten Körnchen (»Hämokonien«) beobachtet, die man im Blute nüchterner oder fettfrei ernährter Menschen vermißt hat. Werden derartige Blutuntersuchungen mit kurzen Pausen nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit wiederholt und die Mengen der im Gesichtsfelde befindlichen Teilchen dabei geschätzt, so sieht man eine allmähliche Zunahme der Fetteilchen und, nachdem ein Maximum erreicht ist, läßt sich die allmähliche Abnahme verfolgen. Etwa 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit ist das Serum gesunder Menschen

1) G. d'Errico (Labor. Bottazzi), Arch. di Fisiol. **4**, (1908).

2) H. J. Hamburger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1900**, 554.

3) A. Neumann, Zentralbl. f. Physiol. **21** 1907; Wiener klin. Wochenschr. **1907**. A. Kreidl und A. Neumann, Sitzungsber. der Wiener Akad. Mathem. Naturw. Kl. **120**, III. Februar 1911.

klar und frei von Hämokonien. Bei Katzen und Kaninchen ist der Höhepunkt der Resorption etwa nach 4 Stunden erreicht), bei Menschen nach etwa 6 Stunden[1]). Die Hämokonien scheinen ausschließlich jenem Anteile des Fettes anzugehören, welcher auf dem Wege des Ductus thoracicus in das Blut gelangt. Eine Auflösung derselben im Blute dürfte nicht erfolgen. Dieselben verschwinden anscheinend aus der Blutbahn, indem sie die Kapillarwände durchwandern und, ähnlich wie andere suspendierte Partikelchen, von den Organen, insbesondere von der Leber, der Milz und dem Knochenmarke in korpuskulärer Form in gewissen Zellgruppen aufgenommen werden[2]).

Maskierung des Fettes im Blute.

Erfahrungen anderer Art belehren uns jedoch darüber, daß beim Verschwinden des Fettes aus dem Blute auch Vorgänge von ganz anderer Natur in Betracht kommen. *W. Connstein* und *Michaelis* hatten die Existenz einer lipolytischen Funktion des Blutes behauptet. Wird nämlich eine Fettemulsion zu Blut hinzugefügt und Luft durchgeleitet, so beobachtet man eine erhebliche Abnahme des Ätherextraktes. Daß ein von *Hanriot* im Blute nachgewiesenes esterspaltendes Ferment mit dem Verschwinden des Fettes aus dem Blute nicht das geringste zu tun hat, ist schon von *Arthus*, sowie von *Doyon* und *Morel* auf Grund exakter Untersuchungen nachgewiesen worden. Die letztgenannten vermochten zu zeigen, daß die Abnahme des Ätherextraktes aus fetthaltigem Blute nicht etwa mit einer Spaltung der Fette in Fettsäuren und Glyzerin Hand in Hand geht[3]).

Neuere Untersuchungen, unter denen diejenigen von *Mansfeld*[4]) in Budapest im Vordergrunde stehen, haben nun die uner-

---

1) A. Kreidl und A. Neumann l. c. E. Neisser und H. Bräuning (Stettin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 747 (1907).

2) S. Bondi und A. Neumann, Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 734. E. Nobel (Labor. S. Exner, Wien), Pflügers Arch. **134**, 436 (1910). J. Leva (Berlin), Berliner klin. Wochenschrift **1909**, 961.

3) Connstein und Michaelis, Hamburger, Weigert, Arthus, Doyon und Morel; vergl. die **Literatur**: W. Connstein, Ergebn. d. Physiol. **3**[I], 210—223 (1904). Vergl. auch die Angaben von P. Rona und L. Michaelis [Biochem. Zeitschr. **31**, 345 (1910)] über das Vorkommen eines tributyrinspaltenden Fermentes im Blute.

4) G. Mansfeld (Pharmakol. Inst., Budapest), Magyar Orvosi Arch. **9**, zit. n. Jahresbericht f. Tierchem. **1908**, 84. Pflügers Arch. **129**, 46, 63 (1909).

wartete Tatsache zutage gefördert, daß es sich bei dem rätselhaften Verschwinden des Fettes aus dem Blute, (— wenn wir von der vorerwähnten Auswanderung der Hämokonien aus der Blutbahn heraus durch die Kapillarwände in die Organzellen absehen —), weder um einen Spaltungs- noch um einen Zerstörungsvorgang, vielmehr um eine Maskierung handelt. Ich erwähnte schon früher, daß Fett in Berührung mit Albumin, (wie in *Fano*s Laboratorium festgestellt worden ist), sich dem Nachweis durch Osmiumsäure entziehen kann. Aus den Untersuchungen *Mansfeld*s geht nun hervor, daß das resorbierte Fett im Blute zum Teile irgend eine Art von Bindung mit dem Eiweiß eingeht, durch die es in Äther unlöslich wird. Man hat demnach im Blute zwischen freiem und gebundenem Fette zu unterscheiden. Nur das freie Fett dürfte befähigt sein, die Kapillarwände zu passieren und in die Organe zu gelangen. Möglicherweise spielen bei dem scheinbaren Verschwinden des Fettes im Blute auch Umwandlungen von Lipoiden eine gewisse Rolle[1]).

Beziehung der Fettmaskierung zu Verfettungsvorgängen.

Daß grobe Eingriffe, wie Hitzekoagulation, Alkoholeinwirkung oder Pepsinverdauung, die zarten Bande zwischen Fett und Eiweiß (die wir uns wohl eher als physikalische, denn als chemische vorstellen müssen)[2]), zu sprengen befähigt sind, ist eigentlich selbstverständlich. *Mansfeld* ist jedoch der Meinung, daß auch Veränderungen feinerer Art diese Bindung zu lösen vermögen und daß die Verfettungs- und Fettwanderungsvorgänge bei pathologischen Zuständen (z. B. Phosphor- und Säurevergiftung, Hunger u. dgl.) damit in unmittelbarem Zusammenhange stehen. Da Infusion verdünnter Milchsäure das im Blute an Eiweiß gebundene Fett unter Umständen frei macht und es befähigt, die Kapillarwände zu durchwandern, hält sich *Mansfeld* für berech-

1) L. Berczeller (Labor. F. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. **44**, 193 (1912).

2) Boggs und Morris (Journ. exper. Med. **11**, 563, 1909), welche bei Tieren nach wiederholten Aderlassen eine erhebliche Lipämie beobachtet haben, fanden, daß das milchige Serum durch Schütteln mit Äther nicht geklärt werde, wohl aber wenn man Ammoniumoxalat hinzufügt. Es würde einer besonderen Untersuchung bedürfen, um festzustellen, ob dabei die Entkalkung das Wesentliche sei und ob es sich nicht vielmehr um irgend eine Verschiebung des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes handelt.

tigt, die Verfettungsvorgänge bei der Phosphorvergiftung mit der Milchsäureanhäufung im Blute in Zusammenhang zu bringen. Eine solche Annahme würde nun allerdings erst dann berechtigt erscheinen, wenn durch genaue quantitative Versuche bewiesen wäre, daß jene Milchsäuremengen, die sich bei der Phosphorvergiftung im Blute anhäufen, wirklich, trotzdem sie durch das Blutalkali doch sicherlich sogleich neutralisiert werden, genügen, um die Fetteiweißverbindungen des Blutes zu lösen. Solange dieser Beweis nicht erbracht ist, bleibt die Tatsache, daß sich bei Phosphorvergiftung das Verhältnis zwischem freiem und gebundenem Blutfette zugunsten des ersteren verschiebt, auch vielen anderen Deutungen zugänglich.

Pathologische Lipämien.

Es leitet uns dies zu den pathologischen Lipämien[1]) hinüber. Wir kennen eine ganze Anzahl pathologischer Zustände, bei denen sich oft eine abnorme Fettanhäufung im Blute findet; so ist dies insbesondere beim Hungerzustande, bei den verschiedenen Formen von Anämien und Kachexien, beim Diabetes, (und zwar sowohl bei der schweren menschlichen Zuckerkrankheit, als auch beim experimentellen Pankreas- und Phloridzindiabetes), beim chronischen Alkoholismus und protrahierten Narkosen, bei der Vergiftung mit Phosphor und manchen anderen Giften der Fall.

Es ist heute wohl noch kaum möglich, diese verschiedenen Lipämien unter einheitlichen Gesichtspunkten zu betrachten. Wir wollen aber zum mindesten versuchen, uns eine Reihe physiologischer Momente klar zu machen, welche hier in Betracht kommen können.

Lipämie infolge Mobilisierung der Fettdepots.

Als ein sehr wesentliches Moment bei vielen dieser Lipämien erscheint sicherlich eine Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus, welche es ihm ermöglicht, im Bedarfsfalle, also insbesondere im Hungerzustande, seine Fettvorräte zu mobilisieren. Die Bedeutung dieser Fettmobilisierung, welche im Schwinden der Fettanhäufungen anatomisch zum Ausdruck kommt, wird ohne weiteres klar, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der Körper im protrahierten Hunger, sobald die Glykogen-

---

1) **Literatur über Lipämien:** A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 459—470 (1909).

bestände aufgebraucht sind, etwa neun Zehntel seines Energiebedarfes durch Fettverbrennung deckt. Damit aber diese möglich werde, muß das Fett sich auf die Wanderung begeben. Als das nächste Ziel derselben erscheint vielfach die Leber, die wir bei vielen pathologischen Vorgängen im Zustande der Fettüberfüllung finden; (so z. B. in typischer Weise bei pankreasdiabetischen Hunden). Dabei macht sich ein gewisser Antagonismus zwischen Glykogen und Fett geltend, derart, daß der durch den Glykogenschwund verfügbar gewordene Platz durch Fett ausgefüllt wird, (— was aber im Sinne *G. Rosenfelds* nicht sowohl anatomisch als funktionell verstanden werden soll —). Ich werde später, wenn von der fettigen Degeneration im Zusammenhange die Rede sein wird, noch einmal auf diese Dinge zurückkommen. Das klassische Beispiel für diese Art von Fettmobilisierung ist die von *Miescher* beobachtete Lipämie der (bei ihrer Wanderung hungernden) Rheinlachse. Beim hungernden Säugetiere fällt der Zeitpunkt des Eintrittes der Lipämie vielleicht mit dem Momente zusammen, wo die Kohlehydratvorräte aufgebraucht sind[1]).

Diabetische Lipämie.

Ich vermag nicht einzusehen, weswegen man nicht auch für die Lipämie beim Phloridzindiabetes, nach Pankreasexstirpation[2]), sowie beim protrahierten Coma diabeticum[3]) eine Mobilisierung der Fettdepots annehmen sollte. Das Coma diabeticum scheint in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Lipämie einherzugehen, wobei der Fettgehalt des Blutes eine exorbitante Höhe (20% und darüber) erreichen kann, derart, daß das Blut das Aussehen von Milchschokolade annimmt und daß man mit dem Augenspiegel das milchige Aussehen der Netzhautgefäße direkt zu erkennen vermag. Nach *G. Klemperer* soll es sich nun in solchen Fällen nicht sowohl um eine Lipämie als um Lipoidämie handeln, insoferne der größte Teil des Ätherextraktes

1) Fr. N. Schulz, Pflügers Arch. **65**, 299 (1897). L. Daddi (Labor. W. Aducco), Lo Sperimentale **52**, 43 (1898).

2) L. Lattes (Turin), Arch. f. exper. Pathol. **66**, 132 (1911) und frühere Arbeiter.

3) L. Schwarz (Prag), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **76**, 233 (1903). G. Klemperer und H. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **61**, 145 (1907); **65**, 340 (1908).

nicht aus Fett, vielmehr aus Cholesterin und Lecithin besteht; die diabetische Lipämie würde demnach nicht sowohl eine Mobilisierung der Fettdepots, als eine solche der Zelllipoide und einen vermehrten Zellabbau bedeuten[1]). Andere Beobachter haben dies lange nicht so schroff formuliert. So ergab eine Untersuchung des Blutes beim Pankreasdiabetes, daß das Lecithin zwar in der Regel auch an der Vermehrung teilnahm, während beim Cholesterin der Befund ein wechselnder war[2]); ein anderer Beobachter wiederum meint, bei der Lipämie diabetischer Menschen handle es sich eher um eine Cholesterämie, als um eine Lecithinämie[3]). Auch ist es mir mehr als zweifelhaft, ob eine Fettanhäufung von einem halben Kilogramm und darüber, wie sie *Magnus-Levy* für das kreisende Blut bei manchen Comafällen berechnet hat[4]), denn wirklich auf die Lipoide zerfallender Zellen bezogen werden dürfe. Da wir allen Grund haben, das Auftreten der Azetonkörper mit einer Umsetzung des neutralen Fettes in Zusammenhang zu bringen, scheint es mir denn doch sehr naheliegend, die gleichzeitige Lipämie auf dieselbe Grundursache zurückzuführen. Daß dabei auch Organzellen zerfallen und ihre Lipoide in Zirkulation gelangen, soll sicherlich nicht bezweifelt werden.

Lipämie nach Narkose.

Gegen *Reicher*s Auffassung, derzufolge es sich auch bei der Lipämie, die zuweilen im Anschlusse an eine protrahierte Narkose beobachtet wird, um eine derartige Ausschwemmung von Lipoiden aus den Zellen (infolge Übertrittes von Fettlösungsmitteln in das Blut) handelt, spricht die Tatsache, daß auch nach Morphiumnarkose, wo doch von einer derartigen Ausschwemmung gar keine Rede sein kann, die Lipämie unter Umständen auftritt[5]).

Bei einigem Nachdenken muß man sich übrigens sagen, daß der vermehrte Übertritt von Fett in die Blutbahn die patholo-

1) G. Klemperer, Deutsche med. Wochenschr. **1910**, 2373.

2) J. Seo (Klin. Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 1 (1909).

3) M. Adler (Univ. Poliklinik, Berlin), Berliner klin. Wochenschr. **1909**, 1453.

4) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer l. c. S. 464.

5) Vergl. A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 463.

gischen Lipämien sicherlich nicht ausreichend erklärt. Wollen Sie beachten, daß auch die größte Fettanhäufung im Blute, wie sie nach Aufnahme fettreicher Nahrung vorkommt, unter normalen Verhältnissen im Verlaufe weniger Stunden verschwindet, indem das Fett die Blutbahn verläßt. Von der Aufnahme der Hämokonien durch Organzellen war schon früher die Rede; doch wird man vermuten dürfen, daß ein Teil des Fettes, auch in gelöster Form die Kapillarwände passiert. Eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung des aus der Blutbahn austretenden Fettes spielt sicherlich die Leber[1]). Beobachtungen, die *K. Gläßner* und *G. Singer* an Gallenfisteltieren ausgeführt haben, belehren uns darüber, daß das Nahrungsfett durch das Blut der Leber zugeführt, dort kurze Zeit festgehalten und zum Teile auch in die Galle ausgeschieden werden kann[2]). Wenn wir nun sehen, daß sich bei pathologischer Lipämie gewaltige Fettmengen dauernd im Blute anhäufen, werden wir logischerweise den Schluß ziehen müssen, daß der Austritt des Fettes aus der Blutbahn aus irgend einem Grunde behindert ist. Für die Auffassung, daß etwa den parenchymatösen Organen infolge einer Abnahme ihres Oxydationsvermögens die Fähigkeit abhanden gekommen sei, Fett in normalerweise zu verbrennen, liegt nicht der geringste Anhaltspunkt vor. Wie *Magnus-Levy* mit Recht betont, kommt man ohne die Annahme einer Erschwerung des Fettaustrittes aus den Kapillaren nicht aus, sei es, daß man dabei eine veränderte Durchlässigkeit der Kapillarwand im Auge hat, oder aber an ein verzögertes Eintreten jener Veränderungen chemischer oder physikalischer Natur denkt, welche das Fett eben erfahren muß, um die Kapillarwand passieren zu können[3]). Welcher Art diese Veränderungen sind, vermögen wir heute nicht zu sagen.

Austritt des Fettes aus der Blutbahn.

Ich möchte hier die Frage kurz berühren, unter welchen Bedingungen Fett aus dem Blute in den Harn übergehen kann. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei Fettanhäufung im Blute

1) F. Ramond, Journ. de Physiol. **7**, 245 (1905).

2) K. Gläßner und G. Singer (Labor. E. Freund, Wien), Med. Klinik. **1909**, Nr. 51.

3) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 465.

kleine Mengen davon in den Harn übertreten können[1]). Durch Infusion von Rahm in eine Vene ist es beim Hunde gelungen, gleichzeitig Lipurie und Albuminurie zu erzeugen, wobei das Fett als haltbare staubförmige Emulsion im Harne auftrat[2]). Ein massenhaftes Vorkommen von Fett im Harne (»Chylurie«) wird aber, wie aus neueren Untersuchungen[3]) unzweifelhaft hervorgeht, nur dann beobachtet, wenn eine abnorme Verbindung zwischen Chylusgefäßen und den Harnwegen besteht.

Fötale Lipämie.

Eine interessante Form von Lipämie ist ferner von *A. Kreidl* und seinen Mitarbeitern bei Meerschweinchenfoeten beobachtet werden. Es hat sich gezeigt, daß das Blut reifer Meerschweinchenföten mit ultramikroskopischen Fetteilchen überladen ist. Das Vorkommen derselben steht in keiner Beziehung zu dem Gehalte des mütterlichen Blutes an korpuskulärem Fett; auch läßt die Plazenta weder das im mütterlichen Blute kreisende korpuskuläre Fett zum Fötus gelangen, noch umgekehrt. Da aber der Fötus seinen Fettbedarf schließlich doch vom Muttertiere bezieht, muß man wohl annehmen, daß die Komponenten des Fettes (Fettsäuren und Glyzerin) in gelöster Form im mütterlichen Blute enthalten sind, von der Plazenta zu Fett synthetisiert und als solches an den Fötus abgegeben werden. Die Plazenta scheint also in diesem Falle eine ähnliche Funktion zu erfüllen, wie sie sonst der sezernierenden Milchdrüse (s. u. Vorl. XLII) zufällt[4]). Beim Menschen ist während der Schwangerschaft eine Anreicherung des Blutes mit fettartigen Substanzen (insbesondere Cholesterinverbindungen und Neutralfett) bemerkbar[5]).

---

1) B. Schöndorff (Physiol. Inst., Bonn), Pflügers Arch. **117**, 291 (1907); vergl. dort die **Literatur.**

2) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 469.

3) Carter, Franz und Steyskal, Magnus-Levy; vergl. die **Literatur:** A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 469—470.

4) Oshima (unter Leitung von A. Kreidl, Wien), Zentralbl. f. Physiol. **21**, Nr. 10 (1907). A. Kreidl und H. Donath, ibid. **24**, Nr. 1 (1910).

5) E. Herrmann und J. Neumann (Labor. S. Fränkel, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1912**, Nr. 12 und Biochem. Zeitschr. **43**, 47 (1912).

Der Lipoidgehalt der Plazenta ist bei Frühgraviden am höchsten und nimmt im Verlaufe der Schwangerschaft ab[1]).

Merkwürdige Verhältnisse der Fettwanderung bestehen bei manchen Fischen, so beim Torpedo, wo nach *Reach* das Weibchen während der Gravidität keine Nahrung zu sich nimmt und das in der Leber reichlich angehäufte Reservefett in den Dotter übergeht, um den Embryonen als wichtigste Energiequelle zu dienen[2]).

Mastlipämie.

Bei Erörterung der verschiedenen Formen von Lipämie darf schließlich die Mastlipämie nicht vergessen werden, wie sie z. B. bei Gänsen nach Kohlehydratmästung und bei fettreicher Nahrung zuweilen beobachtet worden ist[3]). Man könnte sich vielleicht vorstellen, daß, wenn der Übergang von Kohlehydrat in Fett in allzu großem Maße erfolgt, die Fettdepots derart überfüllt sind, daß sie schließlich kein Fett mehr aufzunehmen vermögen und dieses sich demnach im Blute anhäuft. Mag sein, daß auch die Lipämie bei manchen fettleibigen Alkoholikern auf dieselbe Grundursache zurückgeführt werden kann (s. u. S. 382).

Pavys Lehre.

Pavy[4]) hatte beobachtet, daß, wenn man Kaninchen mit kohlehydratreichem, aber fettarmem Futter, wie es z. B. der Hafer ist, füttert, die Chylusgefäße des Darmes hernach milchweiß injiziert erscheinen. Er hatte darauf die (zu allen unseren Anschauungen im diametralem Gegensatze stehende) Lehre basiert, daß die Darmzotten Kohlehydrate direkt in Fett umzuwandeln vermögen und daß dies sogar mit der Hauptmenge resorbierter Kohlehydrate geschieht, damit sie nicht als Zucker in die Blutbahn gelangen. *G. von Bergmann* und *K. Reicher* vermochten aber zu zeigen, daß nach Verfütterung sorgfältig entfetteten Hafers weder in den Darmzotten noch in den Lymphgefäßen Fett auftritt, die *Pavy*sche Hypothese also unrichtig ist[5]).

1) B. Bienenfeld (Labor. S. Fränkel und Klinik F. Schauta, Wien), Biochem. Zeitschr. **43**, 245 (1912) und Monatsschr. f. Geburtsh. **36**, 158 (1912).

2) F. Reach (unter Mitw. von V. Widakowich), (Labor. A. Durig, Wien), Biochem. Zeitschr. **40**, 128 (1912).

3) Bleibtreu, Pflügers Arch. **85**, 345 (1901).

4) F. W. Pavy, Über den Kohlehydratstoffwechsel, Leipzig, Verlag Engelmann 1907.

5) G. v. Bergmann und K. Reicher (Klin. Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 760 (1909).

Der Weg zur Erkenntnis ist mit Irrtümern gepflastert; das war immer so und wird immer so sein. Wer erst einmal selbst längere Zeit auf experimentellem Gebiete tätig war, lernt aus eigenen Fehlern Nachsicht gegenüber den Fehlern Anderer zu üben. Und doch wird man ein Gefühl von Bedauern nicht unterdrücken können, wenn, wie es hier geschehen ist, eine neue Hypothese in die Welt gesetzt wird, die alle bestehenden Anschauungen umstürzt und viel Verwirrung anrichtet, wo doch ein einfacher und selbstverständlicher Kontrollversuch genügt hätte, um ihre Geburt hintanzuhalten.

XLI. Vorlesung.

Fettstoffwechsel. — Fettsucht.

Wir wollen nunmehr, nachdem wir uns zurecht gelegt haben, wie das Nahrungsfett vom Darme her aufgenommen wird, in den Blutstrom gelangt und sich mit diesem im Körper verteilt, uns einigermaßen klarzumachen versuchen, wie das im Organismus aufgestapelte Fett im Stoffwechsel umgesetzt wird.

Wir wollen dabei zunächst von der Tatsache ausgehen, daß das Fett eine wichtige Energiequelle bedeutet, die geeignet ist, den Umsatz anderer Stoffe einzuschränken. Dem Eiweiß gegenüber erscheint das Fett durch sein Vermögen ausgezeichnet, bei reichlicher Zufuhr als Reservestoff aufgestapelt zu werden, während man bekanntlich nicht ohne weiteres imstande ist, durch reichliche Eiweißfütterung eine Neubildung von organisiertem Körpereiweiß zu erzwingen.

Abhängigkeit des Eiweißzerfalles von der Fettzufuhr.

Bei gleichzeitiger Verfütterung von Eiweiß und Fett kann durch das letztere eine Einschränkung des Eiweißbedarfes herbeigeführt werden. Während (nach den Feststellungen der *Voit*schen Schule) beim Hunde, der mit reiner Eiweißnahrung gefüttert wird, nur dann Stickstoffgleichgewicht erzielt werden kann, wenn die Eiweißzufuhr etwa $3^1/_2$ mal so groß ist wie der Hungerumsatz, gelingt es bei entsprechender Fettzulage, das Stickstoffgleichgewicht bereits mit der anderthalb- bis zweifachen Eiweißmenge, welche im Hunger umgesetzt wird, zu erzielen. Auf den ersten Blick überraschend erscheint daher die durch *Voit*s Autorität gestützte Angabe, derzufolge bei einem hungernden Hunde, dessen Fettdepots noch nicht aufgebraucht sind, sogar eine Zufuhr von einigen Hundert Gramm Fett den Eiweißumsatz kaum merklich beeinflußt. Die Erklärung für dieses

auffällige Verhalten ist einfach die, daß auch im Hunger Fett verbraucht wird; bestreitet ja doch, wie schon erwähnt, der hungernde Organismus seinen Energiebedarf sogar in erster Linie auf Kosten des Fettes. Wenn also ein hungernder Organismus, der noch über Fettvorräte verfügt, auch mit Fett überschwemmt wird, so wird das zugeführte Fett eben an Stelle des Organfettes verbrannt werden, im übrigen sich aber nicht viel an den Umsatzverhältnissen ändern. Vor allem aber wird die Abnützung der Körpermaschine nach wie vor in einer annähernd konstanten Stickstoffausscheidung zum Ausdrucke gelangen[1]).

Bedeutung der Lipoide für die Ernährung.

Ist das Fett ein lebenswichtiger Nahrungsstoff? Man pflegte früher diese Frage ohne weiteres zu verneinen, da man wußte, daß man Hunde bei reiner Fleischnahrung beliebig lange Zeit am Leben und bei Kräften erhalten kann. Nun hat aber *W. Stepp* bei seinen (auf Veranlassung *Franz Hofmeisters* in Angriff genommenen) Untersuchungen die überraschende Tatsache festgestellt, daß Mäuse ausnahmslos zugrunde gingen, wenn man das ihnen gereichte Futter durch eine vorausgegangene Alkoholätherextraktion von allen fettigen Substanzen befreit hatte. Setzt man dem entfetteten Futter reine Neutralfette (wie Tripalmitin, Tristearin oder Triolein) oder Lezithin oder Cholesterin oder auch Butter zu, so gehen die Tiere dennoch zugrunde; offenbar sind es also nicht die wohldefinierten Fettsubstanzen, sondern gewisse »Lipoide«, welche für die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind. Sie sehen, auf welche Überraschungen man bei der Stoffwechselforschung gefaßt sein muß[2]).

Parenterale Fettresorption.

Will man dem Organismus größere Fettmengen beibringen, so ist dies anscheinend nur auf dem Wege durch den Darm und vielleicht auch auf intraperitonealem Wege möglich; Versuche mit der subkutanen Injektion von Olivenöl, gefärbtem und jodiertem Fett haben übereinstimmend ergeben, daß nur sehr geringe Fettmengen (bestenfalls wenigen Gramm pro Tag entsprechend) aus dem Unterhautzellgewebe zur Resorption gelangen,

1) Vergl. die **Literatur:** Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, II. Auflage. Deutsch von L. Heß, S. 149—154 (1910).

2) W. Stepp (Labor. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. **22**, 452 (1909); Zeitschr. f. Biol. **57**, 135 (1911). Vergl. auch: W. Stepp (med. Klinik Gießen, Voit), XXIX. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1912, S. 610.

die Hauptmenge aber unverändert liegen bleibt. Es ist das leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß das injizierte Fett aller Wahrscheinlichkeit nach, (ebenso wie das Fett der organisierten Depots), erst dann resorbiert werden kann, nachdem es durch die Wirkung lipolytischer Fermente in eine lösliche Form übergeführt worden ist. Nun bietet aber eine große, in das subkutane Gewebe injizierte Fettmasse dem Angriffe solcher Fermente sicherlich eine relativ kleine Oberfläche dar, daher man, wie es scheint, die Resorptionsverhältnisse sehr wesentlich verbessern kann, wenn man das Fett in Form einer haltbaren Emulsion beibringt. Trotzdem es bei vereinzelten Versuchen den Anschein hatte, als ob die Lebensdauer hungernder Tiere durch subkutane Fettinjektionen erheblich verlängert worden wäre, sind die Hoffnungen, welche die Klinik seinerzeit auf die subkutane Ernährung mit Fetten gesetzt hatte, weil gerade diese im kleinsten Volumen den größten Energiegehalt, (in Kalorien gemessen), einschließen, einstweilen wenigstens in keiner Weise in Erfüllung gegangen[1]) (s. u. Vorl. XLV).

Fettvorräte des Organismus.

Die im Organismus angehäuften Fettmengen sind schon unter normalen Ernährungsverhältnissen sehr beträchtliche. So wird beim gesunden normalen Menschen das Fett auf etwa 18% des Körpergewichtes geschätzt; die darin angehäuften gewaltigen Energiemengen machen es verständlich, wieso lange Hungerperioden und Krankheiten, bei denen die Nahrungsaufnahme auf ein Minimum eingeschränkt erscheint, überdauert werden können. Eine in *Pflüger*s Laboratorium ausgeführte Untersuchung[2]) ergab bei einem wohlgenährten Hunde einen Fettgehalt, der mehr als einem Viertel seines Körpergewichtes entsprach; von dem Fette entfiel etwa die Hälfte auf die Haut und das Unterhautfettgewebe und ein Drittel auf die Muskulatur, so daß sich nur ein relativ geringer Rest auf die anderen Organe verteilte. Bei einem gemästeten Tiere kann das Fett ein Drittel, ja sogar die

1) W. v. Leube (1895); E. Koll (1898); Hofbauer (1903); H. Winternitz (1903 und 1906); vergl. die **Literatur**: A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. **4**[I], 448—449 (1909); ferner: E. Heilner, München), Zeitschr. f. Biol. **54**, 54 (1910). J. Henderson und E. F. Crofutt (Yale Med. School), Amer. Journ. of Physiol. **14**, 193 (1905).

2) K. Möckel, Pflügers Arch. **108**, 189 (1905).

Hälfte des Lebendgewichtes betragen. Die großen Glykogenmengen, welche die Leber bei reichlicher Ernährung mit Kohlehydraten einzuschließen pflegt, werden bei Mästung mit Fett durch dieses verdrängt, wobei der schon früher erwähnte Antagonismus zwischen Glykogen und Fett sich geltend macht[1]). So fand *Pflüger* bei einem Hunde, der einen Monat lang ausschließlich mit großen Fettmengen ernährt worden war, das ganze Glykogen aus der Leber durch Fett verdrängt, welches fast die Hälfte der Trockensubstanz derselben ausmachte[2]). Es ist angesichts der Leichtigkeit, mit dem der Organismus einen Teil seines Fettbestandes im Bedarfsfalle liquidiert, erstaunlich, mit welcher Zähigkeit ein Rest desselben festgehalten wird. Nach *F. N. Schulz*[3]) gibt das Aussehen allein durchaus keinen Anhaltspunkt für den Fettgehalt eines mageren Tieres und genügt selbst eine ausgedehnte Hungerperiode nicht, um ein Tier wirklich fettfrei zu machen.

Wir wollen uns nunmehr weiterhin die Frage vorlegen, in welcher Weise sich der Organismus das Nahrungsfett nutzbar zu machen vermag.

Ablagerung körperfremder Fette.

Durch eine große Reihe von Versuchen ist die Tatsache sichergestellt worden, daß der Organismus körperfremde Fette in seinen Depots ablagern kann. Es ist für Rüböl, Leinöl, Sesamöl, Hammeltalg und Kuhbutter, sowie Kokosbutter nicht nur gezeigt worden, daß sie im Körper zur Ablagerung gelangen, sondern man hat für körperfremde Fette auch den Nachweis erbracht, daß sie in die Milch, in das Hühnerei und in das Bürzelsekret der Vögel überzugehen vermögen[4]). Auch jo-

1) A. Magnus-Levy [(Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 177 (1906)] meint, der Gegensatz zwischen Glykogen und Fettanhäufung in der Leber sei kein absoluter; er erwähnt, er habe manchmal in typischen Stopflebern von Straßburger Gänsen neben riesigen Fettmengen auch sehr große Glykogenablagerungen gefunden.

2) Vergl. auch Pflüger und E. Junkersdorf, ibid. **131**, 225 (1910).

3) F. N. Schulz (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. **66**, 145 (1897).

4) Radziejewski, Lebedeff, J. Munk, Leube, G. Rosenfeld, Winternitz, Caspari, Zaitschek, Röhmann, Henriques und Hansen; vergl. die **Literatur**: G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. 1^{II}, 673—678 (1902). A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. **1**, 178 (1906).

dierte und bromierte Fette können, wie aus den Untersuchungen von *Winternitz*, *Coronedi* und Anderen[1]) hervorgeht, im Körper abgelagert werden.

Über die Tatsache der Assimilation körperfremden Fettes besteht also schon seit langer Zeit kein Zweifel mehr. Dagegen ist es aber noch nicht ganz klargestellt, inwieweit der Organismus das aufgenommene Fett derart verändert, daß er ihm den Stempel seiner Individualität aufdrückt. Wir wissen ja, daß die Fette der verschiedenen Tiergattungen annähernd konstante Eigenschaften aufweisen. Insoweit es sich dabei um Fett handelt, das im Organismus (etwa aus Kohlehydrat) neu aufgebaut wird, ist dies ja weiter nicht merkwürdig. Wenn es sich aber um direkt aufgenommenes Nahrungsfett handelt, würde dies, falls das Fett keine sekundären Umwandlungen erfährt, eine Konstanz der Nahrung erfordern, die ja sicherlich nicht stets zutrifft. *G. Rosenfeld* fand allerdings, daß ein Hund, den er mit Hammeltalg gemästet hatte, noch einen Monat nach Unterbrechung der Fettfütterung fast reinen Hammeltalg in seinem Zellgewebe beherbergte und er war der Meinung, daß z. B. ein Panther, der ausschließlich Schafe fressen würde, Schaffett ansetzen müßte. Auch fand er, daß Goldfische und Karpfen nach Fütterung mit Hammeltalg diesen ablagerten, wie denn auch der Vergleich der Fette verschiedener Meerestiere mit den Fetten ihrer gewöhnlichen Nahrung eine weitgehende Übereinstimmung ergab. Ähnliches scheint auch für Pflanzenfresser zu gelten, wenngleich bei diesen, neben den in der Nahrung enthaltenen Fetten, auch das aus den Kohlehydraten neugebildete Fett wesentlich in Betracht kommt. »So finden wir« sagt *G. Rosenfeld*[2]), »daß die Grünfutterfresser ein hartes, ölsäurearmes Fett haben, wohingegen die Körnerfresser ein weiches Fett aufweisen. Fast dieselbe Beschaffenheit hat auch das Fett der Futterstoffe: das Grünfutter hat ein hartes Fett, die Körner enthalten ein weiches Öl. Wird ein Pferd durch Haferfütterung fett, so hat es ein

1) G. Coronedi und R. Luzzatto, Arch. di Farmacol. **12**, 343, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **21**, 122 (1907); vergl. G. Coronedi (Parma), VIII. Intern. Physiol. Kongr. Wien, Sept. 1910. G. Coronedi und F. Dematheis, Boll. della Società med. di Parma, Luglio 1911.

2) l. c. S. 676.

flüssiges Fett; gelingt es ihm, durch viel Heu fett zu werden, so ist sein Fett ein viel festeres. Die Ähnlichkeit in Rinds-, Hammel-, Reh- und Hirschtalg ist aus der Ähnlichkeit der Nahrung, im wesentlichen Gramineenhalme, abzuleiten.«

Umwandlung der Fette im Organismus.

So einleuchtend derartige Befunde nun auch sein mögen, hat man doch andererseits auch keinen triftigen Grund, daran zu zweifeln, daß der Organismus die aufgenommenen Fette durch gewisse Veränderungen seinen Bedürfnissen anzupassen vermag. Solche Veränderungen könnten sich auf eine schnellere Resorption der Ölsäure, auf die Elimination flüchtiger Fettsäuren, auf die Umwandlung gesättigter Fettsäuren in ungesättigte oder umgekehrt oder dieser letzteren in Oxyfettsäuren, auf den Zerfall der langen Kohlenstoffketten in kürzere Bruchteile u. dgl. beziehen.

So ist z. B. nach Mästung eines Hundes mit Butter, die durch ihren hohen Gehalt an flüchtigen Fettsäuren ausgezeichnet ist, die *Reichert-Meißl*sche Zahl, (welche über den Gehalt an diesen letzteren Auskunft gibt), im Fette dieses Tieres nicht höher gefunden worden, als unter normalen Verhältnissen[1]).

Als Beispiel eines derartigen Anpassungsvorganges ist es vielleicht auch zu deuten, daß im Säuglingsalter der Ölsäuregehalt des Hautfettes, wie *Knöpfelmacher* und *Lehndorff*[2]) festgestellt haben, von Monat zu Monat zunimmt und daß das Wangenfettpolster, (welches, als Widerlager auf dem Muskulus buccinator ruhend, bei dem infolge des Saugaktes entstehenden negativen Drucke in der Mundhöhle eine Aspiration des schwach entwickelten Muskels zwischen die Kiefer verhindert), ölsäureärmer, daher resistenter erscheint, als das subkutane Fettgewebe desselben Individuums. Das Hautfett mit Frauenmilch ernährter Kinder ist stets reicher an ungesättigten Fettsäuren, als dasjenige künstlich ernährter Säuglinge. Bei der Abmagerung eines Säuglings nimmt der Ölsäuregehalt des Fettes ab und es scheint, daß nach *Knöpfelmacher*s Untersuchungen die dadurch bedingte

1) W. v. Leube, Verh. d. Kongr. f. innere Med. **13**, 424 (1895).

2) W. Knöpfelmacher und H. Lehndorff, Zeitschr. f. exper. Pathol. **2**, 133 (1906). H. Lehndorff (Abt. Knöpfelmacher), Jahrb. f. Kinderheilkunde **66**, 286 (1907).

Starrheit des Fettgewebes, das an sich ölsäurearm ist, mit jenem Zustande zusammenhängt, der den Kinderärzten unter dem Namen des Sclerema neonatorum wohlbekannt ist[1]).

Beim Vergleiche des Jodbindungsvermögens des Dotterfettes und des Fettes des innerhalb des Eies in Entwicklung begriffenen Hühnchens ergab sich die Tatsache, daß das erstere an ungesättigten Säuren allmählich verarmt, was der größeren Beweglichkeit und Resorptionsfähigkeit der Ölsäure, (der Stearinsäure und der Palmitinsäure gegenüber), entspricht. Dagegen deutet die allmähliche Zunahme des Jodwertes des organisierten Fettes im Hühnerembryo darauf hin, daß gesättigte Säuren in demselben eine Umgestaltung zu ungesättigten erfahren[2]) (s. u.).

Nach den Untersuchungen von *Abderhalden* und *Brahm* wird man gut daran tun, bei dem Studium des Fettumsatzes zwischen dem Depotfett und Zellfett zu unterscheiden. Um die Frage klarzulegen, ob nicht nur das erstere, sondern auch das am Aufbau der Körperzellen unmittelbar beteiligte Fett in seiner Zusammensetzung von der Art des aufgenommenen Nahrungsfettes abhängig sei, wurden Hunde längere Zeit mit Hammeltalg oder Rüböl gefüttert, sodann getötet. Es wurde nunmehr zunächst das leicht extrahierbare Depotfett mit Äther beseitigt. Um aber das Zellfett extrahieren zu können, mußte das mit Äther erschöpfte Gewebe verdaut oder mit verdünnter Salzsäure aufgeschlossen werden. Es ergab sich dabei die interessante Tatsache, daß das eigentliche Zellfett, im Gegensatze zum Depotfette, von der Art der aufgenommenen Nahrung unabhängig ist[3]). Depotfett und Zellfett.

Dieser Gegensatz zwischen Depotfett und Zellfett gewinnt an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ein sehr großer Bruchteil des Ätherextraktes aus der Leber, dem Herzen, den Nieren und anderen Organen nicht aus gewöhnlichem Neutralfett sondern aus Phosphatiden der verschiedensten

---

1) **Literatur** über das Sclerem: vergl. F. Luithlen, Die Zellgewebsverhärtung der Neugeborenen, Wien, Alfred Hölder 1912. G. Rommel, im Handb. d. Kinderheilk. **1**, 423—425 (1910).

2) E. C. Eaves (Inst. of Physiol. Univ. College, London), Journ. of Physiol. **40**, Nr. 6 (1910).

3) E. Abderhalden und C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 330 (1909).

Art besteht (s. Bd. I, S. 171—172), welche neben den typischen hohen Fettsäuren auch in höherem Maße ungesättigte Fettsäuren der Linol- und Linolensäure-Reihe enthalten[1]). Mit dem Umstande, daß derartige Säuren sich schon an der Luft mit großer Leichtigkeit unter Abnahme ihres Jodbindungsvermögens oxydieren, hängt es vielleicht zusammen, daß *Röhmann*[2]) und seine Mitarbeiter die Azetylzahlen der aus den Leberextrakten gewonnenen Fettsäuregemische erheblich größer fanden, als die des Fettes aus dem Fettgewebe; gibt doch die Azetylzahl, (— die Anzahl Milligramm Kalihydrat, welche von der in einem Gramm des azetylierten Fettes enthaltenen Menge Essigsäure nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge gebunden werden —), bekanntlich ein Maß für den Gehalt eines Fettes an freien Hydroxylgruppen. Es scheint, daß ungesättigte Säuren in Organen nicht nur in Form von Lezithiden und Phosphatiden, sondern auch in Form einfacher Glyzeride angetroffen werden.

Oxydative Funktion der Leber beim Abbau hoher Fettsäuren.

Diese Befunde erhalten durch Beobachtungen von *G. Joannovics* und *E. P. Pick*, sowie von *Leathes* und *Hartley* eine besondere Bedeutung, denen zufolge die Leber bei Zufuhr von Fett mit der Nahrung dasselbe einem oxydativen Abbau unter Bildung hoher ungesättigter Säuren unterwirft. Die Erstgenannten vermochten dieses Oxydationsvermögen durch Narkotika in vivo herabzusetzen. Man wird sich vielleicht vorstellen dürfen, daß durch die Einfügung neuer doppelter Bindungen in die langen Kohlenstoffketten die Fettsäuren für ihre oxydative Zersetzung vorbereitet werden, indem solche doppelte Bindungen ein punctum minoris resistentiae bilden, an dem die Ketten in kürzere Stücke auseinanderreißen können, welche letztere dann ihrerseits einer weiteren Zersetzung anheimfallen[3]). Bewiesen ist dieser Sach-

1) Rubow, Heffter, Henriques und Hansen, Erlandsen, Hartley, Leathes und Kennaway u. a. **Literatur:** J. B. Leathes, Ergebn. d. Physiol. **8**, 366—370 (1909).

2) F. Röhmann mit W. Lummert, Y. Nukada, Pflügers Arch. **71**, 176 (1898); Biochem. Zeitschr. **14**, 419 (1908).

3) G. Joannovics u. E. P. Pick (Inst. R. Paltauf, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 573. Pflügers Arch. **140**, 327 (1911). J. B. Leathes l. c. J. B. Leathes u. L. Meyer-Wedell, Journ. of Physiol. **38**, Proc. Physiol. Soc. XXXVIII, 1909. P. Hartley (Labor. J. B. Leathes), Journ. of Physiol. **38**, 353 (1909). H. Mottram, Journ. of Physiol. **38**, 281 (1909).

verhalt allerdings vorderhand noch nicht. Im Zusammenhange damit kann man das Zuströmen des Fettes zur Leber einerseits so deuten, daß die hohen Fettsäuren, (wie dies schon *O. Nasse* ausgesprochen hatte), dort zu ihrer weiteren Verarbeitung vorbereitet werden; andererseits wird man aber, wie *Magnus-Levy* meint, die Fettaufstapelung in der Leber auch derart auffassen können, daß man ihr die Aufgabe zuschreibt, für jede plötzlich eintretende Steigerung des Umsatzes verfügbare Reserven in Bereitschaft zu halten. »Es liegt auf der Hand, daß das feinverteilte Fett aus der in reichster Weise durchbluteten Leber bei Bedarf viel leichter und schneller ins Blut übertreten kann, als aus den Fetttropfen der Fettzellen im Unterhautzellgewebe, die eine, im Verhältnis zum Inhalte, sehr kleine Oberfläche haben. Nach dieser Auffassung würde die Leber sowohl mit ihren Glykogen- wie mit ihren Fettdepots die Aufgabe haben, dem Körper jederzeit bei plötzlicher Steigerung seiner Ansprüche das nötige Brennmaterial zur Verfügung zu stellen[1]).«

Fettbildung aus Zucker.

Eine für die physiologischen Stoffwechselvorgänge höchst bedeutsame Tatsache ist nun weiterhin die Fettbildung aus Zucker. Wir wollen uns mit derselben nunmehr etwas näher befassen, nachdem wir den umgekehrten Vorgang, nämlich die Zuckerbildung aus Fett, schon früher diskutiert haben (s. o. S. 237).

Das Faktum, daß Kohlehydrate sich im Organismus in Fett umwandeln können, erscheint uns heute ganz selbstverständlich; ja es ist dies sogar eine der wenigen physiologisch-chemischen Erkenntnistatsachen, die in das Volksbewußtsein übergegangen sind. Weiß doch heute auch jeder Laie, daß Leute, die es vermeiden wollen, allzu fettleibig zu werden, sich hüten müssen, allzu viel Brot und Mehlspeisen zu genießen. Und doch war ein großer Aufwand langwieriger und mühsamer Stoffwechseluntersuchungen erforderlich, um die Tatsache der Fettbildung aus Zucker jedem Zweifel zu entrücken[2]).

1) A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. II. Aufl. **1**, 177—178 (1906).

2) **Literatur über Fettbildung aus Kohlehydraten:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **1**, 666—671 (1902). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 513—516 (1905). A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 165—168 (1906). A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. **4**, 449—450, 455—456, 472—474 (1909).

Der exakte Beweis für dieselbe ist dadurch erbracht worden, daß verschiedene Versuchstiere, wie Schweine, Hammel, Hunde und Gänse, nach vorausgegangener Unterernährung mit fettfreier, eiweißarmer, aber kohlehydratreicher Nahrung gemästet worden sind. Sorgfältige Bilanzversuche ergaben nun, daß gewaltige Kohlenstoffmengen dabei im Körper zurückgehalten wurden. Daß es sich dabei nicht um Eiweißkohlenstoff handeln könne, ging aus der Berechnung der retinierten Stickstoffmenge hervor. Auch wenn man die aufgestapelte Glykogenmenge noch so hoch bewertete, blieb ein sehr großer Kohlenstoffrest übrig, der nichts anderes, als neugebildetes Fett bedeuten konnte.

Die Umwandlung von Kohlehydrat in Fett verrät sich beim Respirationsversuch durch einen hohen Anstieg des respiratorischen Quotienten. Da Zucker eine sauerstoffreiche, Fett eine sauerstoffarme Substanz ist, wird bei Übergang des ersteren in das letztere viel Sauerstoff verfügbar, der Kohlenstoff zu Kohlensäure zu verbrennen vermag. Dies hat in der Relation zwischen ausgeatmeter Kohlensäure und eingeatmetem Sauerstoff $\frac{CO_2}{O_2}$ ein Anwachsen des Zählers zur Folge; nimmt doch die Menge ausgeschiedener Kohlensäure zu, ohne daß mehr Sauerstoff durch die Atmung aufgenommen würde. So hat *Bleibtreu* bei mit Kohlehydraten gemästeten Gänsen und *Pembrey* bei Murmeltieren, die sich zum Winterschlafe anschickten und sich durch Kohlehydratmästung zu diesem Zwecke einen großen Fettvorrat, um den Winter über davon zehren zu können, anlegten, einen respiratorischen Koeffizienten, der bis nahe an 1,4 heranreichte, beobachtet. Es kommt dies fast dem doppelten jenes Wertes gleich, der bei einem normal ernährten Individuum gefunden wird.

Umwandlung von Fett in Kohlehydrat im pflanzlichen Organismus.

Ich muß es mir im Laufe dieser Vorlesungen im allgemeinen leider versagen, auf die Analogien zwischen dem Stoffwechsel der Tiere und Pflanzen einzugehen. Ich möchte es hier aber doch nicht unterlassen, Sie darauf aufmerksam zu machen, daß auch der pflanzliche Organismus Kohlehydrat zu Fett und umgekehrt umzuformen vermag. Während z. B. unreife Ölsamen viel Stärke und Mannit enthalten, findet bei der Reifung der Ölsamen eine Umwandlung von Kohlehydrat in Fett statt. Da-

gegen geht umgekehrt bei der Keimung ölreicher Samen[1]) eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat in größtem Ausmaße vor sich, indem das aus den Reservestoffbehältern verschwindende Fett im wesentlichen das Material bildet, aus dem sich die Zellwände der jungen Pflanze aufbauen. Auch manche Knollen, ebenso wie auch wintergrüne Laubblätter können Reservefett enthalten, ebenso das Holz. Bei manchen Bäumen verschwindet im Holze während des Winters die Stärke und an ihrer Stelle tritt massenhaft Fett auf; im Frühjahre erfolgt dann Rückverwandlung von Fett in Kohlehydrat, welcher Prozeß durch künstliche Abkühlung bis zu einem gewissen Grade rückläufig gemacht werden kann.

Beschaffenheit des aus Kohlehydraten neugebildeten Fettes.

Das aus Kohlehydrat im tierischen Organismus neugebildete Fett ist durch seine Ölsäurearmut und seine feste Beschaffenheit ausgezeichnet. *G. Rosenfeld* fand das Fett von Hungergänsen zu neun Zehnteln aus einer Ölschichte bestehend, die nur einen spärlichen Satz von festem Fett ausschied; das Fett von Gänsen, welche man reichlich mit Kartoffeln genährt hatte, war dagegen von ziemlich derber Konsistenz, (etwa ähnlich dem Schweinefett), wurde auch im heißesten Sommer nicht weich und bestand, ausgeschmolzen, seiner Hauptmenge nach aus Kristallen der Palmitinsäure und Stearinsäureglyzeride, über denen sich nur eine geringe Menge flüssigen Fettes angesammelt hatte. Auch bei Spiegelkarpfen, welche in einem Bassin reichlich mit Semmeln gefüttert worden waren, führte die Kohlehydratmast zu einem ölsäurearmen Fett[2]). Falls beim Menschen ähnliche Verhältnisse obwalten, sollte zwischen dem Fettpolster eines Eskimos, der die flüssigen Fette der nordischen Polartiere assimiliert und etwa demjenigen eines Negers oder Chinesen, dem Mästung mit Reis zu einem stattlichen Panniculus adiposus verholfen hat, ein gewaltiger Unterschied bestehen, der auch physiologisch nicht ohne Bedeutung sein dürfte. Man sollte z. B. glauben, daß ein Individuum mit ölsäurereichem Fette in der Lage wäre, seine Fettbestände schneller zu mobilisieren, als ein anderes, bei dem die starren Fette vorwalten. Vielleicht

1) Vergl. die **Literatur** bei O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **4**, 430 (1903).

2) G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. 1^{I}, 670 (1902).

ist es nicht gleichgültig, ob ein Kind die flüssigen Fette des Leberthrans oder die festen der Kuhbutter sich zu eigen macht. Man weiß über diese Dinge wenig Positives; doch wäre es vielleicht der Mühe wert, wenn insbesondere die Kinderärzte denselben einige Aufmerksamkeit zuwenden wollten. Ich habe bereits erwähnt, daß die Abmagerung bei jugendlichen Individuen zu einer Verarmung des Unterhautfettes an Ölsäure führt. Sollte nicht die so vielfach erprobte günstige Wirkung des Leberthrans, außer mit seinem großen Nährwerte, möglicherweise auch damit zusammenhängen, daß er dem Mangel der Fettdepots an flüssigen, leicht resorbierbaren Fettsäuren abhilft?

Ort der Entstehung des Fettes aus Kohlehydraten.

Eine weitere wichtige Frage ist die, in welchen Organen sich die Fettbildung aus Kohlehydrat vollzieht. Es lag da sicherlich am nächsten, an die Leber zu denken. *G. Rosenfeld* folgert jedoch aus den Befunden *Bleibtreu*s an kohlehydratgemästeten Gänsen, bei denen das Blut unter Umständen fettarm blieb, daß, wenn das Kohlehydratfett wirklich in der Leber entstünde und von dort nach den Unterhautdepots geschafft würde, die Fettwanderung an einer Vermehrung des Blutfettgehaltes stets kenntlich sein müßte. *Rosenfeld* sieht sich durch diese Erwägung zu der Hypothese gedrängt, daß das Fett aus Kohlehydrat am Orte seiner Ablagerung, vor allem also in den Fettzellen des Unterhautgewebes, neu gebildet werde[1]). Während das Fettgewebe von Kaninchen normalerweise glykogenfrei ist, erwies sich dasselbe nach reichlicher Kohlehydratfütterung bei mikroskopischer Untersuchung stark glykogenhaltig; bei weitergehender Kohlehydratmästung war das Glykogen nach einiger Zeit aber wieder aus den Fettzellen verschwunden[2]). *Magnus-Levy* meint, die Deutung, daß hier eine Umbildung von Kohlehydrat zu Fett vorliege, sei immerhin, wenn auch noch weitere Untersuchungen notwendig wären, recht wahrscheinlich[3]).

Chemismus der Fettbildung aus Zucker.

Das Problem, durch welche chemische Umsetzungen sich Zucker in Fett umwandelt, ist über das Stadium der Hypothese noch nicht hinausgelangt. Der Umstand, daß die am Aufbaue

1) G. Rosenfeld, l. c. S. 671.

2) Gierke (Freiburg), Verh. d. Pathol. Gesellsch. **1906**, 182; Best, ibid. 184.

3) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 456.

der Fette beteiligten hohen Fettsäuren eine gerade Zahl von Kohlenstoffatomen aufweisen, legt die Vermutung nahe, daß zwei Kohlenstoffatome enthaltende Komplexe beim Aufbau der langen Ketten beteiligt sein könnten. Im Anschlusse an Anschauungen von *Nencki* und *Hoppe-Seyler* stellt sich *Magnus-Levy*[1]) vor, daß die Fettbildung aus Zucker etwa derart zustande komme, wie (s. o. S. 341) die bakterielle Buttersäuregärung, nämlich auf dem Wege der Milchsäure und des Azetaldehyds[2]). Bekanntlich können aus einem Moleküle Zucker je zwei Moleküle Milchsäure entstehen ($C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3$), diese letztere aber auf oxydativem Wege Azetaldehyd liefern: $\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{COOH}{|}}{CH.OH}} + O = \overset{CH_3}{|}\,COH + CO_2 + H_2O$.

Dieser wandelt sich unter gewissen Kondensationsbedingungen zu einem viergliederigen Komplex, dem Aldol um:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COH \end{matrix}$$

. Auch ist festgestellt worden, daß je zwei Moleküle dieses letzteren in vitro zu einem Komplexe von acht Kohlenstoffatomen zusammentreten können,

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH.OH \\ CH_2 \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ CH.OH \\ CH_2 \\ COH \end{matrix} = CH_3{-}CH(OH){-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_2{-}CH(OH).CH_2.COH),$$

dessen Umwandlung in n-Oktylsäure, $CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . COOH$ im Laboratorium leicht gelungen ist[3]). Schließlich ist es sicherlich beachtenswert, daß das Aldol durch Aufnahme eines Sauerstoffatomes in β-Oxybuttersäure, überzugehen vermag, $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COH \end{matrix} + O = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$, diese aber im physiologischem Chemismus der Fettsäuren zweifellos eine wichtige

1) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, l. c. S. 472—474.

2) A. Magnus-Levy, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin, 15. März 1902 u. a.

3) H. St. Raper, Journ. Chem. Soc. **91**, 1831 (1907); Proc. Chem. Soc. **23**, 235 (1907), zit. n. Chem. Zentralbl. **1908**[I], 223.

Rolle spielt, auf die ich in einer späteren Vorlesung noch ausführlich zurückkommen werde. Es ist aber dennoch sehr wohl denkbar, daß der Weg vom Zucker zum Fette auch ein ganz anderer ist und gar nicht über die Milchsäure und den Azetaldehyd führt. Es ist eben heute noch ganz unmöglich, darüber irgend etwas Positives auszusagen.

Ebenso wie der Aufbau ist auch der Abbau der langen Kohlenstoffketten des Fettsäuremoleküles in Dunkel gehüllt. Ich habe, da sich beim Studium des tierischen Stoffwechsels kein Pförtchen auftat, um zu diesem Geheimnisse vorzudringen, zwei Versuche gewagt, um von dem Gebiete der Pflanzenphysiologie aus den Zugang zu forcieren.

Versuche über Fettzerstörung durch pflanzliche Organismen.

Das eine Mal habe ich auf Anregung meines Lehrers *Franz Hofmeister* mich mit dem Verhalten des Fettes bei der Keimung ölhaltiger Samen (s. o. S. 380) in der Hoffnung beschäftigt, aus dem Studium des Fettabbaues in denselben Anhaltspunkte für den Chemismus der Umwandlung des Fettes im Tierkörper gewinnen zu können. Trotz aller Liebe, mit der ich große Mengen von Sonnenblumen- und Rizinuskeimlingen auf feuchtem Sande in den Kellerräumen des Straßburger Institutes großgezogen hatte, vermochte ich in denselben keinerlei Zwischenprodukte zwischen Fett und Zucker zu fassen, ja nicht einmal eine Neubildung von ungesättigten Säuren oder Oxyfettsäuren sicherzustellen[1]).

Nicht viel besser ist es mir ergangen, als ich später, gemeinsam mit meinem Freunde *Carl Schwarz*, daran gegangen bin, die Fettzerstörung durch niedere pflanzliche Organismen (Schimmelpilze, Bacillus fluorescens liquefaciens, Proteus) systematisch zu studieren[2]). Wir sahen die Mikroorganismen auf anorganischen Nährböden, die als einzige organische Substanz hohe Fettsäuren enthielten, wachsen und gedeihen und ihren Kohlenstoffbedarf ausschließlich auf Kosten dieser letzteren decken: doch ist es uns auch hier nicht gelungen, irgend ein Abbauprodukt zu fassen. Nur soviel ergab sich, daß man diese Art

1) O. von Fürth (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **4**, 430 (1903).

2) O. von Fürth und C. Schwarz, (Festschrift f. Giulio Fano). Archivio di fisiol. **7**, 441 (1909).

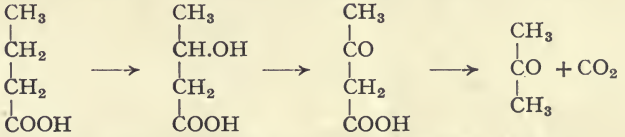
von Fettzerstörung nicht, wie dies gelegentlich geschehen ist, mit einem der bekannten Gärungsvorgänge in Parallele setzen darf; allem Anscheine nach handelt es sich vielmehr um einen intrazellulär sich abspielenden oxydativen Prozeß.

Abbau der Fettsäuren im Tierkörper.

Die wertvollsten Anhaltspunkte für die Art des Abbaues hoher Fettsäuren im Organismus ergeben sich aus den Untersuchungen von *F. Knoop*[1]) einerseits und aus denjenigen von *G. Embden*[2]) und seinen Mitarbeitern andererseits, welche dafür sprechen, daß sich der Abbau gesättigter aliphatischer Fettsäuren nach Oxydation am β-Kohlenstoff unter Abspaltung von je 2 Kohlenstoffatomen vom Karboxylende her vollzieht:

.....CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—COOH
.....CH_2—CH_2—CH_2—CH(OH)—CH_2—COOH
.....CH_2—CH_2—CH_2—COOH
.....CH_2—CH(OH)—CH_2—COOH
.....CH_2—COOH.

Embden sagte sich nun, daß, falls der Vorgang sich wirklich in der beschriebenen Art abspielt, man erwarten müßte, von den höheren Fettsäuren, nachdem die lange Kohlenstoffkette durch Abstoßung von je 2 C mehr und mehr gekürzt worden sei, schließlich zur Buttersäure und von dieser zur β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und zum Azeton zu gelangen:



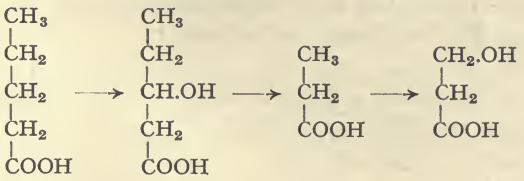
Buttersäure β-Oxybuttersäure Azetessigsäure Azeton.

Es ergab sich nun die höchst interessante Tatsache, daß, wenn verschiedene Säuren dem durch eine überlebende Hundeleber geleiteten Blute zugesetzt werden, die Säuren mit gerader C-Atomzahl (Buttersäure C_4, Kapronsäure C_6, Kaprylsäure C_8, Kaprinsäure C_{10}) eine erhebliche Azetonbildung auslösen, während bei den Säuren mit ungerader C-Atomzahl die gebildeten Azetonmengen nicht größer sind, als bei Durchblutung der Leber

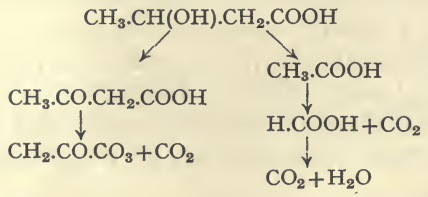
1) F. Knoop, Hofmeisters Beitr. **6**, 150 (1905).

2) G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt, Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906). G. Embden und A. Marx, Hofmeisters Beitr. **9**, 318 (1908).

mit normalem Blute. *Embden*[1]) sagt mit Recht, daß die Anschauung, der Abbau der Fettsäuren erfolge in der früher angegebenen Weise, durch diese Versuche außerordentlich an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Wollen Sie sich nur klar machen, daß man, wenn die Oxydation einer Kohlenstoffkette im Organismus, (wie wir es im Sinne *Knoop*s anzunehmen alle Veranlassung haben), am β-Kohlenstoffatom erfolgt, wir von einer normalen Fettsäure mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen ja niemals zur β-Oxybuttersäure bzw. zum Azeton gelangen können; z. B.



Auf jene Tatsachen, welche für einen unmittelbaren Zusammenhang der Azetonkörper mit dem Fettzerfall im Organismus sprechen, werde ich, wenn von den ersteren die Rede sein wird, zurückkommen. Auch die Erörterung des Vorkommens der niederen Fettsäuren in der Milch wird mir noch Gelegenheit geben, mich mit der Fettsäurezersetzung zu beschäftigen. Ich möchte nur noch bemerken, daß *Dakin*[2]), der durch Wasserstoffsuperoxydeinwirkung die oxydativen Reaktionen im Organismus nachzuahmen hoffte, neben der Oxydation am β-Kohlenstoffe auch eine solche am α-Kohlenstoffe beobachtet hat und den Abbau der β-Oxybuttersäure nicht nur über Azetessigsäure und Azeton, sondern auch über Essigsäure und Ameisensäure verlaufen sah:



1) G. Embden und A. Marx, l. c.

2) H. D. Dakin (Labor. C. A. Herter, New York), Journ. of biol. Chem. **4**, 77, 91, 227 (1908).

Ob allerdings ein analoger Abbau, wie der letzterwähnte, auch physiologisch in Betracht kommt, ist vorderhand nicht klargestellt.

Ich möchte nunmehr daran gehen, Ihnen in aller Kürze auseinanderzusetzen, was wir über das Wesen der Fettsucht vom Standpunkte des Biochemikers zu sagen haben. Wesen der Fettsucht.

Da vielfache Erfahrung lehrt, daß manche Menschen, welche zur Fettsucht »disponiert« sind, auch ohne auffallend mehr Nahrung zu sich zu nehmen, als andere Leute, dennoch Fett ansetzen, konnte man bei solchen Individuen eine Verminderung des Stoffumsatzes vermuten. Es liegen nun eine ganze Reihe von Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Fettsucht vor[1]). Manche Autoren, wie *Jaquet* und *Svenson*, fanden tatsächlich bei Fettleibigen eine bedeutend geringere Steigerung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme als bei normalen Menschen; auch war die Reaktion von abnorm kurzer Dauer, derart, daß der Gaswechsel schon zwei oder drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme auf den normalen Wert abgesunken war und der Schluß berechtigt schien, daß der Fettleibige infolge verminderten Umsatzes Brennmaterial sparen müsse. Beobachtungen von *Reach*, *Stähelin* und *G. v. Bergmann* deuteten wiederum darauf hin, daß zum mindesten manche Fettleibige sich von normalen Individuen insoferne unterscheiden, als die Kurve des Umsatzes sich nach der Nahrungsaufnahme weniger hoch erhebt und flacher abfällt, derart, daß von einer »Verlangsamung des Stoffwechsels« die Rede sein kann. Diesen positiven Befunden stehen aber durchaus negative anderer Autoren gegenüber. So hat z. B. *Rubner*[2]) mit größter Sorgfalt den Stoffwechsel von zwei

1) Thiele und Nehring (1896); Stuve (1896). A. Magnus-Levy (1897); C. von Noorden (1900); Jaquet und Svenson (1900); Rubner (1902); Reach (1904); E. A. v. Willebrandt (1908); R. Stähelin (1909); G. v. Bergmann (1909); F. Umber (1909;) **Literatur über den Stoffwechsel bei Fettsucht:** C. von Noorden, Die Fettsucht, Nothnagels Hdb. 7. Teil 1900; v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 189—211 (1907). A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. 2^{I}, 553—554 (1903). F. Umber, Lehrbuch d. Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. 73—117 (1909). G. von Bergmann, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 208—237 (1910).

2) Rubner, Beiträge zur Ernähr. im Kindesalter, Berlin 1902.

im Kindesalter stehenden, im Alter nur um ein Jahr verschiedenen Brüdern verglichen, von denen der eine fettleibig, der andere aber mager war. Auf den Quadratmeter Oberfläche berechnet, war der Umsatz bei beiden genau der gleiche und es konnte hier von einer spezifischen Verringerung des Stoffwechsels keine Rede sein. Man ist also vorderhand sicherlich nicht berechtigt, allen Fettleibigen eine verminderte protoplasmatische Zersetzungsenergie zuzuschreiben; man wird vielmehr im Sinne *Rubners* anscheinend für die Mehrzahl derselben einen ebenso großen Energieverbrauch annehmen müssen, als ihrer Körpermasse nach im Verhältnisse zu einer gleichwertigen normalen Person entspricht[1]). Auch *A. Löwy* und *F. Hirschfeld* finden, daß es normale, sogar fettarme Personen gibt, bei denen der Erhaltungsumsatz so niedrig liegt, daß er mit dem bei einzelnen Fettleibigen festgestellten Umsatze mindestens auf gleicher Höhe liegt. Vielleicht ist es am vorsichtigsten, wenn ich mich etwa so ausdrücke, daß die uns heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden es nicht gestatten, eine sichere und konstante Abweichung im Stoffwechsel aller fettleibiger Individuen der Norm gegenüber festzustellen, womit aber nicht gesagt sein soll, daß eine solche Abweichung nicht existiert.

Fettleibigkeit und Überernährung.

Wollen Sie sich übrigens klarmachen, daß man ganz gut (— auch bei Menschen die keine gewohnheitsmäßigen Vielesser sind —) eine Fettanhäufung durch Summierung eines sehr geringen, den Erhaltungsbedarf überschreitenden Nahrungsquantums erklären kann. *Carl von Noorden*[2]) illustriert diese Tatsache durch folgende Feststellung: Ein gesunder Mann von 70 Kilogramm, der etwa 40 Kalorien pro Körperkilo und Tag, im Ganzen also 2800 Kalorien braucht, wird im allgemeinen seine Nahrungsaufnahme unwillkürlich nach den wahren Bedürfnissen des Körpers regeln und sich so, auch bei völlig freier Wahl der Kost, durch viele Jahre hindurch in einem mittleren Ernährungszustand erhalten können. Ein geringer täglicher Nahrungsüberschuß von nur 200 Kalorien ergibt nun, unter der Voraussetzung,

1) Vergl. F. Umber, l. c. S. 78 und 84.

2) C. von Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. 2, 190 (1907).

daß derselbe zu Fett umgeformt und als solches deponiert würde, eine Gewichtszunahme von 11 Kilo pro Jahr. Sie werden nun sicherlich überrascht sein, zu hören, welch geringem Nahrungsquantum 200 Kalorien entsprechen: Dieselben sind in $^1/_3$ Liter Milch, oder in $^4/_{10}$ Litern leichten Bieres, in 90 g Roggenbrot, in 25 g Butter oder endlich in 100 g fetten Fleisches enthalten. Welcher fettleibige Mensch darf unter diesen Umständen mit ruhigem Gewissen die Möglichkeit leugnen, daß er sich nicht wenigstens zeitweise vielleicht doch im Zustande der Überernährung befunden habe?

Man muß übrigens, wenn man derartige Dinge richtig bewerten will, auch das Verhältnis zwischen »Ballast« und »lebendiger Substanz« im Körper in Rechnung ziehen. »Das Verhältnis zwischen Ballast und lebendiger Substanz«, sagt *H. Friedenthal*, »ist bei den einzelnen Lebewesen auf jeder Altersstufe ein anderes ... Abnorm fetthaltige Tiere, wie die Wale und Robben, sowie abnorm fette Menschen enthalten in der Gewichtseinheit weniger lebendige Substanz, als magere Tiere derselben Altersstufe; man kann daher die Klagen vieler Fettleibigen verstehen, daß sie bei absolut geringer Nahrungszufuhr an Gewicht noch zunehmen. In Anbetracht ihrer geringen Masse lebendiger Substanz ist die zugeführte Nahrung häufig nicht gering, weshalb noch ein Teil für einen Gewichtszuwachs disponibel wird[1])«.

Auf die verschiedenen Arten von Entfettungskuren[2]) möchte ich hier nicht näher eingehen, vielmehr nur erwähnen, daß dieselben natürlicherweise ihrer Mehrzahl nach Hungerkuren mit verschiedenen Varianten sind. So werden bei der sogenannten Bantingkur einem Menschen statt der ihm gebührenden 2800 Kalorien nur etwa 1100 Kalorien, u. zw. vorwiegend in Form von Fleisch zugeführt; die *Ebstein*sche Kostordnung mit etwa 1300 Kalorien bevorzugt die Fette; daß die zeitweise ausschließliche Ernährung mit Milch in beschränkten Mengen einem ausgesprochenen Hungerzustande gleichkommt, ist selbstverständlich. Entfettungskuren.

1) H. Friedenthal (Nicolassee bei Berlin), Zentralbl. f. Physiol. **23**, 437 (1909).

2) Näheres darüber: E. H. Kisch, Entfettungskuren, Berlin 1901. F. Umber, Lehrb. d. Ernährung und Stoffwechselkr. 1909, S. 94—114.

Das gleiche gilt für die *Rosenfeld*sche Kartoffelkur (mit etwa 1200 Kalorien). Die *Oertel*sche Kur basiert darauf, daß nicht nur die Kalorienzahl, sondern auch die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt wird; doch muß betont werden, daß die mit letzterem Verfahren erzielten Gewichtsverluste, welche der Patient mit quälendem Durste bezahlen muß, teilweise nur durch Entwässerung erzielte Scheinerfolge sind. Auch hat man gegenwärtig einsehen gelernt, daß der Patient bei einer Entfettungskur nicht in einen Zustand von Entkräftung geraten soll. Es ist wichtig, daß modernere diätetische Entfettungsmethoden, wie diejenigen von *G. Gärtner*, darauf Rücksicht nehmen, das subjektive Hungergefühl durch reichliche Verwendung voluminöser zellulosereicher Nahrungsmittel von geringem Kaloriengehalte, wie Gemüse und Obst, zu vermindern. Sehr wichtig ist ferner die Unterstützung des Entfettungsvorganges durch Erhöhung der Muskelleistung. Auch die Anwendung glaubersalzhaltiger Mineralwässer (Marienbad, Karlsbad, Neuenahr, Tarasp) leistet oft gute Dienste, da diese die Ausnützung der Nahrung herabsetzen. »Das Zusammenwirken aller die Entfettung begünstigenden Faktoren in geeigneten Badeorten,« sagt *F. Umber*, »diätetische Regulierung, die z. B. in Marienbad nach *Kisch*schem Regime in einer der Bantingkur ähnlichen Kostordnung vielfach gehandhabt wird, die Trinkkuren, die Badekuren, die systematische Muskelarbeit, nicht zuletzt die Herausnahme des Kranken aus seinem alltäglichen Milieu, das alles sind Momente, die einen derartigen Kuraufenthalt des Fettleibigen erfolgreich machen. Das betrifft in allererster Linie solche Fettleibige, die zu Hause nicht die nötige Energie und Umsicht auf die Bekämpfung ihres Leidens verwenden wollen oder können, sich mit dem alljährlichen Erfolg ihres Marienbader oder Kissinger Kuraufenthaltes vertrösten und ihre dauernden Verfehlungen beschönigen.«

Auf einem ganz anderen Prinzipe beruht die Schilddrüsenmedikation bei Fettsüchtigen. *G. von Bergmann*[1]) stellt sich auf den Standpunkt, daß durch Schilddrüsenzufuhr eine Steigerung des Kalorienumsatzes um 25—50% unter Schonung des

1) G. v. Bergmann, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 230—237 (1910).

Eiweißbestandes herbeigeführt werden könne und meint, daß, (wenn man von direkten oder indirekten toxischen Einflüssen, namentlich auf nervösem Gebiete, absieht, welche eine Kontraindikation für diese Therapie abgeben mögen), die Thyreoidea »vom reinen Stoffwechselstandpunkte aus das Ideal eines Entfettungsmittels sei.« Ich vermag diesen Standpunkt, wie ich schon bei früherer Gelegenheit ausgeführt habe (Bd. I, S. 450), durchaus nicht zu teilen, bin vielmehr (auf Grund der Feststellungen von *Magnus-Levy*, *Ebstein*, *v. Noorden*, *Umber* und Anderen) umgekehrt der Meinung, daß die Entfettungskuren durch Schilddrüsenzufuhr nicht nur jeder praktischen, sondern auch jeder physiologischen Berechtigung entbehren.

Fettmast.

Zum Schlusse meiner heutigen Auseinandersetzungen möchte ich Ihnen noch klar machen, nach welchen Prinzipien man vorgehen muß, wenn man das Umgekehrte des vorhin geschilderten Effektes, nämlich Fettansatz, erzielen will. Ich wüßte wirklich nicht, was ich da Besseres tun könnte, als dem Gedankengange zu folgen, den *C. von Noorden* in seiner ausgezeichneten, die Überernährung betreffenden Monographie entwickelt[1]).

Wir müssen vor allem zwischen Fett- und Fleischmast scharf unterscheiden.

Es gibt ja sicherlich Fälle, wo sich eine echte Eiweißmast vollzieht; es ist dies z. B. im Stadium des Wachstums, während der Schwangerschaft, bei der Arbeitshypertrophie der Muskeln, vor allem aber auch bei der Rekonvalescenz nach Krankheit und Unterernährung der Fall. Entsprechend einer verstärkten Nahrungsaufnahme, die, (der Norm von 40 Kalorien pro Tag und Kilo Körpergewicht gegenüber), in den ersten Wochen bis auf etwa 70 Kalorien ansteigen kann, erscheint z. B. bei einem Typhusrekonvalescenten der Energieumsatz kollossal (auf 30—50% der Norm) erhöht. Der respiratorische Quotient hält sich dabei meist in der Nähe der Größe 1, da der Energieaufwand hauptsächlich durch Verbrennung von Kohlehydraten aufgebracht, Eiweiß und Fett jedoch nicht verbrannt, vielmehr im Körper aufgestapelt wird.

---

1) C. von Noorden, »Die Überernährung«. Handbuch d. Pathol. des Stoffw. II. Aufl. **1**, 548—577 (1906).

Die gewöhnliche Mast jedoch, wie sie z. B. von den Tierzüchtern in so großem Maße praktisch geübt wird, ist im wesentlichen eine Fettmast. Die Produktion muskelstarker, fleischreicher Tiere ist nicht durch Mast, sondern nur durch Zuchtwahl möglich; (—ein Satz, der durch einzelne Beobachtungen über Stickstoffretention nach Verfütterung abnorm großer Eiweißmengen kaum eine Einschränkung erfährt —). An der Gewichtszunahme gemästeter Individuen kann übrigens neben dem Fett auch das Wasser wesentlich beteiligt sein. So beobachtet man z. B. bei Mastkuren anfänglich eine sehr starke Gewichtszunahme, der dann bald ein Stillstand folgt; dabei werden zunächst große Wassermengen in den Geweben aufgestapelt, die dann allmählich, während die Diurese sich hebt, durch Fett ersetzt werden.

Fragen wir uns nun weiter, durch welche Art von Ernährung am leichtesten Fettansatz erzielt werden kann, so wird die Antwort dahin lauten, daß das Eiweiß dazu am wenigsten geeignet erscheint, da ein Kalorienüberschuß, in Proteinform zugeführt, im allgemeinen nicht zum Ansatze gelangt.

Weit günstiger sind Kohlehydrate; immerhin geht etwa der vierte Teil ihres Energiegehaltes auf dem Wege vom Darme bis zu den Fettdepots verloren, wobei, nach den Feststellungen von *N. Zuntz* und von *Rubner*, nicht nur die Verdauungsarbeit, sondern auch der beim Übergange von Kohlehydrat in Fett sich vollziehende Wärmeverlust in Betracht kommt.

»Am günstigsten« sagt *Carl von Noorden* »liegen die Dinge beim Fett. Es beansprucht nur sehr geringen Kraftaufwand von seiten der Verdauungsorgane und wird fast ohne jeden Energieverlust als Fett abgelagert. Die Praxis scheut sich noch, vom Fett als Mastfutter ausgiebigen Gebrauch zu machen und zieht im allgemeinen die Kohlehydrate vor. Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, daß dieser Standpunkt aufzugeben ist und daß große, ja sogar gewaltige Mengen Fett (— von gewissen krankhaften Veränderungen des Magens und des Darmes abgesehen —) vortrefflich vertragen werden und Erfolge zeitigen, die von überreichlicher Kohlehydratzufuhr kaum erreicht, geschweige denn übertroffen werden können.«

Auch der Alkohol findet unter den Förderungsmitteln der Mast seinen Platz, insoferne er einen hohen Energiewert enthält

und durch seine Verbrennung anderes Material spart. Doch kann er angesichts seiner toxischen Wirkung nur in sehr beschränktem Umfange als Mastmittel in Betracht kommen und ist (— dies sei ausdrücklich festgestellt —) sicherlich in keiner Weise unersetzlich. Ich bin übrigens nicht so naiv, mir einzubilden, daß die zahlreichen Mitmenschen, welchen der Alkohol in unbeabsichtigter und wenig nachahmungswerter Weise als Mastmittel dient, sich durch Betrachtungen physiologisch-chemischer Art im Verbrauche desselben irre machen lassen werden.

Es dürfte Ihnen ja schon dann und wann aufgefallen sein, daß die Praxis sich nicht immer darnach richtet, was die Theorie für gut erkannt hat.

Dies gilt leider nicht nur für den Alkohol, sondern auch für manche andere menschliche Kulturerrungenschaften.

XLII. Vorlesung.

Fettspaltende Organfermente. — Fettbildung aus Eiweiß. — Fettinfiltration und fettige Degeneration. — Entstehung des Milchfettes.

Fettspaltende Organfermente.

Es unterliegt, nach Allem, was wir über die Schicksale der Fette im Organismus wissen, keinem Zweifel, daß auch außerhalb des Intestinaltraktes ein Abbau von Neutralfett sich im großen Ausmaße vollzieht. Wir sehen nach Aufnahme fettreicher Nahrung einen Strom von Fett sich in das Blut ergießen, das nach einiger Zeit wieder daraus verschwindet; wir sehen bei der Abmagerung das Fett aus den Depots in Zellen und Geweben verschwinden; wir bemerken bei den Fettwanderungsvorgängen verschiedenster Art eine Mobilisierung des Fettes im Bereiche der großen Depots. Es liegt nun sicherlich nahe, einen engen Zusammenhang zwischen Fettmobilisierung und Fettspaltung anzunehmen und sich vorzustellen, daß, ebenso wie etwa das stabile Glykogen in eine lösliche Form übergeht, sobald der Organismus seiner bedarf, das gleiche auch für das Fett gilt. Man könnte von vornherein vermuten, daß das Fett, welches (nach *Pflüger*s Annahme) nur in gespaltenem Zustande den Darm zu passieren vermag, auch durch die Wände der Blutkapillaren nur in vollständig gespaltenem Zustande als Seife durchtreten kann. Es haben sich daher viele Autoren eifrig bemüht, der Fettspaltung im Blute und in den Geweben nachzugehen[1]).

---

1) **Literatur über fettspaltende Organfermente:** W. Connstein, Ergebn. d. Physiol. **3**, 223—226 (1904). H. M. Vernon, Intracellular Enzymes, London, John Murray S. 53—60 (1908). C. Oppenheimer, Die Fermente, III. Aufl. 5—24 (1909). F. Samuely, Handb. d. Biochem. 533—537 (1909). A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, ibid. **4**[I], 457 (1909).

Fettspaltung im Blute.

Fragen wir uns zunächst, was es mit der Fettspaltung im Blute für eine Bewandtnis hat! Ich habe schon früher erwähnt, daß die Existenz eines lipolytischen Fermentes seinerzeit von *Hanriot* behauptet worden ist, während die Gegner dieser Anschauung[1]) der Meinung waren, im Blute komme allenfalls ein esterspaltendes Ferment, keinesfalls aber eine Lipase vor. Auch haben wir bereits gesehen, daß das scheinbare Verschwinden des Fettes aus dem Blute, wie es in vitro beobachtet werden kann (s. o. S. 362) durch eine Maskierung desselben, nicht aber durch eine Lipolyse, bedingt ist. Im Laufe der letzten Jahre haben nun *P. Rona* und *L. Michaelis*[2]) die Frage der Ester- und Fettspaltung im Blute wieder von neuem aufgenommen. Sie gingen dabei von der Tatsache aus, daß die Beobachtung der Oberflächenspannung der wässerigen Lösungen von Glyzerinestern die Spaltung der letzteren mit außerordentlich großer Schärfe zu verfolgen gestattet, insoferne die Glyzerinester der niederen Fettsäuren (im Gegensatze zu ihren Spaltungsprodukten) zu den sehr oberflächenaktiven Stoffen zählen, welche die Spannung des Wassers stark erniedrigen. Es gelang so mit Hilfe des *Traube*schen Tropfenzählers im Blute nicht nur das monobutyrinspaltende Ferment *Hanriots*, sondern auch ein tributyrinspaltendes Ferment nachzuweisen. Die Geschwindigkeit der Esterspaltung erwies sich der Fermentmenge annähernd proportional[3]). Die genannten Autoren bezeichnen das tributyrinspaltende Ferment als eine »echte Lipase«, was vom physikalisch-chemischen Standpunkte durchaus berechtigt sein mag. Ob diese Lipase jedoch in physiologischer Hinsicht von Bedeutung ist und wirklich für die Spaltung der echten Fette praktisch in Betracht kommt, scheint mir aber noch nicht bewiesen zu sein. Von Interesse ist eine Beobachtung von *Abderhalden* und *Rona*, derzufolge nach Verfütterung großer Mengen artfremden Fettes sowie auch im Hungerzustande im Blute von Hunden eine Steigerung des esterspaltenden

1) Arthus, Doyon und Morel.

2) P. Rona und L. Michaelis (Krankenh. am Urban, Berlin), Biochem. Zeitschr. **31**, 345 (1911).

3) P. Rona, Biochem. Zeitschr. **33**, 413 (1911). P. Rona und J. Ebsen, ibid. **39**, 20 (1912).

Vermögens nachweisbar wird[1]). Daß die Serumlipase nicht einfach als resorbierte Pankreaslipase aufgefaßt werden kann, geht aus dem Umstande hervor, daß dieselbe von einer Exstirpation des Pankreas nicht wesentlich beeinflußt wird und daß sie auch nicht etwa nach Art der Pankreaslipase durch gallensaure Salze aktivierbar erscheint[2]).

Lipase der Leukozyten.

Auch in den zelligen Elementen des Blutes ist die Anwesenheit eines lipolytischen Fermentes wahrscheinlich gemacht worden und zwar geschah dies nicht nur mit Hilfe der Esterspaltung, sondern auch durch ein Plattenverfahren, welches dem *Müller-Jochmann*schen Verfahren nachgebildet ist. So wie man bei diesem letzteren das tryptische Vermögen zelliger Elemente an der Dellenbildung in einer Leimplatte erkennt, so wurde hier die Dellenbildung an einer Wachsplatte beobachtet. Vorwiegend aus Lymphozyten bestehendes Material, insbesondere tuberkulöse Eiter, zeigte deutliche Dellenbildung infolge von Fettspaltung. Myëloide Zellen scheinen keine Lipase zu enthalten. Wurden mit gelbem Wachs beschickte Kapillaren in die Bauchhöhle lebender Tiere unter aseptischen Kautelen eingeführt, so ergab die Untersuchung nach 1—2 Tagen, daß an den offenen Kapillarenden das Wachs verschwunden und durch eine weißliche, hauptsächlich aus weißen, einkernigen Blutkörperchen bestehende Masse ersetzt war[3]).

Im Zusammenhange damit ist es sehr lehrreich, daß nach den Beobachtungen *Edmund Nirensteins* Infusorien (Paramäcien) nicht nur aus einer Ölemulsion enorme Fettmengen aufzunehmen, sondern innerhalb ihrer Nahrungsvakuole auch zu verdauen, d. h. in wasserlösliche Komponenten zu zerlegen vermögen[4]).

---

1) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**, 30 (1911). E. Abderhalden und A. E. Lampé, ibid. **78**, 396 (1912).

2) C. L. von Heß (Labor. Carlson, Chicago), Journ. of biol. Chem. **10**, 381 (1911).

3) S. Bergel (Chirur. Klin., Berlin), Münchner Med. Wochenschr. **1909**, H. 2. N. Fiessinger und P. L. Marie, C. R. Soc. de Biol. **67** (1909).

4) E. Nirenstein (II. Zoolog. Inst., Wien), Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 137 (1909); vergl. dagegen die abweichende Deutung von W. Staniewicz, Bull. de l'Acad. de Cracovie **1910**, 199, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **24**, 855 (1910).

Was nun das Vorkommen lipolytischer Fermente in Organen betrifft, liegen eine Reihe von Angaben über die Spaltung verschiedener Ester (wie des Monazetins, des Monobutyrins, des Äthylbutyrates, des Tribenzoins, des Amylsalizylates) in der Literatur vor. *P. Saxl*, der diese Angaben auf meine Veranlassung hin nachgeprüft hat, fand, daß die erstgenannten drei Ester bei kurzdauernder Einwirkung (eine Stunde bei Zimmertemperatur) von zerkleinerten Organen nur in sehr geringem, aber immerhin meßbarem Grade gespalten werden; (dagegen wurde salizylsaurer Amylester von fast allen darauf hin untersuchten Organen gespalten). Bei länger dauernder Einwirkung ist titrimetrisch allerdings eine starke Aziditätszunahme nachweisbar, die aber nicht allein durch Spaltung der Ester, sondern auch durch Säurebildung bei der Autolyse zustande kommt. *Saxl* zog den Schluß, daß keine der empfohlenen Methoden ein quantitatives Studium der Esterspaltung gestattet und daß alle in Bezug auf die Veränderungen des Lipasegehaltes der Organe unter pathologischen Verhältnissen aufgestellten Behauptungen einer festen Grundlage entbehren[1]). *P. Rona* hat gezeigt, daß das Verfolgen der Änderung der Oberflächenspannung einer Mono- oder Tributyrinlösung auch zum Nachweise esterspaltender Fermente in wäßrigen Organextrakten verwendet werden kann[2]). Doch ist auch diese Methode nicht als eine quantitative ausgearbeitet worden. Vor allem ist aber das Problem bis jetzt ungelöst, wenn nicht überhaupt unlösbar, die Lipasen aus einem Gewebe quantitativ zu extrahieren. Insbesondere haben Untersuchungen an tierischen und pflanzlichen Lipasen berechtigte Zweifel darüber wachgerufen, ob die Lipasen überhaupt wasserlöslich und vom organisierten Zytoplasma abtrennbar sind[3]). Dazu gesellt sich noch die auffallende Beobachtung, daß die ester-

Esterspaltung in den Geweben.

1) P. Saxl (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **12**, 343 (1908); vergl. dort die ältere Literatur: (Hanriot, P. Th. Müller, Kastle und Loevenhart, R. Magnus, N. Sieber); vergl. auch: L. B. Mendel und Leavenworth, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 95 (1908).

2) P. Rona, Biochem. Zeitschr. **32**, 482 (1911).

3) Astrid und Euler, Hoyer, Armstrong, Nicloux, zit. n. H. M. Vernon, l. c. S. 60. L. Berczeller (Labor. Tangl), Biochem. Zeitschr. **34**, 170 (1911).

spaltende Kraft von frischbereiteten Organauszügen beim Aufbewahren auf Eis ganz enorm zunimmt[1]). Alles in Allem sind das Dinge, denen gegenüber ich ein höchst ungemütliches Gefühl der Unsicherheit nicht los werden kann.

Fettspaltende Organfermente.

Dieses Gefühl steigert sich noch, wenn ich zu den echten Lipasen gelange, also jenen Organfermenten, welche die Spaltung der neutralen Fette in ihre Komponenten bewirken. Es lagen seinerzeit über derartige Fermente in der Literatur einige Angaben vor[2]), bei deren Nachprüfung *P. Saxl*[3]) zu dem Ergebnisse gelangt ist, daß sowohl in den Organen enthaltenes, als zu denselben hinzugefügtes Neutralfett während der postmortalen Autolyse, insoweit Bakterienwirkungen ausgeschlossen werden, nur in sehr geringem Grade einer Spaltung unterliegt. Ich stehe aber heute auf dem Standpunkte, daß *Saxl*s negative Befunde doch wohl weniger beweisen, als die positiven Befunde anderer Autoren, welche wie *Umber* und *Brugsch*[4]), *Pagenstecher*[5]) und *Berczeller*[6]) die Versuche in zweckmäßigerer Weise angestellt und das Fett in Form einer Fettemulsion zum Organbrei hinzugefügt haben. Auch die Aktivierung von Zymogenen spielt bei derartigen Versuchen sicherlich eine bedeutsame Rolle. So ließ sich im Fettgewebe frisch getöteter Hühner fast kein lipolytisches Vermögen nachweisen, wohl aber nach längerem Ablagern[7]).

Auf die Fermentkinetik der Lipasen einzugehen, ist hier nicht

---

1) M. C. Winternitz und R. Meloy (John Hopkins Univ.), Journ. of Med. Research. **22**, 107 (1910).

2) Lüdy; Ramond (1889); (1904). N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chemie **55**, 177 (1908).

3) P. Saxl l. c. vergl. auch G. Comessati, Clin. Med. Ital. **46**, 417, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **38**, 179 (1908).

4) F. Umber und Th. Brugsch, Arch. f. exper. Pathol. **55**, 164 (1906).

5) A. Pagenstecher (Heidelberg), Biochem. Zeitschr. **18**, 285 (1908); vergl. auch: A. Juschtschenko (St. Petersburg), Biochem. Zeitschr. **25**, 49 (1910). G. Izar (Catania), ibid. **40**, 390 (1912).

6) L. Berczeller (Labor. F. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. **44**, 185 (1912).

7) M. E. Pennington und J. S. Hepburn, Journ. Amer. Chem. Soc. **34**, 210 (1912). Unit. Stat. Depart. Agricult. Bureau Chem. Circular 1911 Nr. 75, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **13**, Nr. 5 und 156 (1912).

der Ort; nur noch Einiges, was mir zur Charakteristik wesentlich erscheint, möchte ich kurz erwähnen.

So die Beobachtung *Dakins*, daß die razemischen Ester der Mandelsäure $\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ CH(OH).COOH \end{matrix}$ von der Lipase aus Schweineleber assymetrisch gespalten werden, was in dem Sinne gedeutet worden ist, das Enzym selbst sei eine optisch aktive Substanz[1]).

Bemerkenswert ist es ferner weiterhin, daß die Organlipasen, ebenso wie die Pankreaslipase, durch gallensaure Salze aktivierbar sind[2]). Ferner wird die Tatsache, daß minimale Säuremengen auf eine Organlipase pflanzlicher Art, die Rizinuslipase, aktivierend einwirken, auf Grund der Untersuchungen von *Connstein*, *Hoyer* und *Wartenberg* in größtem Umfange zur industriellen Fettspaltung praktisch verwertet[3]). Dasselbe Ferment, welches bei Gegenwart von viel Wasser auf Neutralfett spaltend wirkt, arbeitet, wenn man es in einem wasserarmen Medium auf ein Gemisch von Fettsäuren und Glyzerin einwirken läßt, in umgekehrtem Sinne, nämlich in dem einer Synthese von Neutralfett[4]).

Fettbildung aus Eiweiß. Fettdegeneration und Fettinfiltration.

Wir wenden uns nunmehr einem schwierigen und verwickelten Probleme zu, das ein halbes Jahrhundert lang im Vordergrunde des Interesses von Stoffwechselphysiologen und Pathologen gestanden hat: der Frage der Fettbildung aus Eiweiß.

Die Lehre von der Metamorphose von Eiweiß zu Fett nimmt einerseits von den mikroskopischen Beobachtungen *R. Virchows* über fettige Degeneration von Organen, andererseits aber von Stoffwechseluntersuchungen[5]) ihren Ausgangspunkt.

Entstehung von Fett aus Eiweiß im Stoffwechsel.

In den Jahren 1862—1871 hat *Carl Voit* gemeinsam mit *Pettenkofer* in einer Reihe umfangreicher Arbeiten die Lehre be-

1) Dakin, Journ. of Physiol. **32**, 199 (1905).

2) A. S. Loevenhart (John Hopkins Univ.), Journ. of biol. Chem. **2**, 391, 415 (1907).

3) E. Hoyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 414 (1907).

4) Vergl. A. Welter, Zeitschr. f. angew. Chem. **24**, 385 (1911); ref. Chem. Zentralbl. **1911**[I], 1258.

5) **Literatur über Fettbildung aus Eiweiß im Stoffwechsel:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **1**, 655—699 (1902). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 511—512 (1905). A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. **4**[I], 451—453 (1909).

gründet, daß das Eiweiß die Hauptquelle des Fettes im Organismus sei. Dezennienlang stand die Stoffwechselphysiologie unter dem Zeichen dieser, von der großen Autorität ihrer Begründer gestützten Doktrin, bis dieselbe durch *E. Pflüger*s gewichtige Angriffe erschüttert worden ist. »Diese berühmten Versuche von *Voit* und *Pettenkofer*«, schrieb *Pflüger* anfangs der neunziger Jahre, »beweisen nichts für die Fettbildung aus Eiweiß. Denn die hier in Betracht kommenden Bilanzrechnungen dieser Forscher sind im wesentlichen das Ergebnis einer falschen Annahme über die Elementarzusammensetzung des mageren Fleisches, die *Voit* nicht auf Grund von Analysen, sondern nach Gutdünken gewählt hat und zwar im Widerspruch mit allgemein als zuverlässig anerkannten Analysen anderer Forscher; ja sogar im Widerspruch mit den Ergebnissen seiner eigenen Analysen. Auf solcher Grundlage ruht für die Mehrzahl der Physiologen das heutige Gebäude des Stoffwechsels.« Diesen Angriffen gegenüber hat sich die *Voit*sche Schule energisch zur Wehr gesetzt und insbesondere *E. Voit*, *M. Cremer* und *M. Gruber* haben neue Argumente für die Retention eines Kohlenstoffrestes nach Fleischfütterung herbeigebracht, der nicht durch den Kohlehydratgehalt der Nahrung gedeckt erschien, daher als Fettbildung aus Eiweiß gedeutet worden ist. *Pflüger* ist mit immer neuen Einwendungen zu Felde gerückt, über deren Berechtigung man verschiedener Meinung sein konnte und auch wirklich war. Heute hat sich die ganze Frage insofern verschoben, als man, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, die Zuckerbildung aus Eiweiß als gegebene Tatsache ansehen muß, die Fettbildung aus Zucker aber unmöglich bezweifelt werden kann. Daraus ergibt sich aber die logische Schlußfolgerung, daß im Organismus auch die Möglichkeit einer Fettbildung aus Eiweiß gegeben sein muß. Eine andere Frage ist allerdings die, ob unter praktisch gegebenen Bedingungen eine solche Möglichkeit zur Wirklichkeit wird. Bei Verfütterung außerordentlich großer Eiweißmengen könnte man immerhin daran denken. *Magnus-Levy*, ein ebenso gründlicher Kenner wie objektiver Beurteiler der Stoffwechsellehre, meint, praktisch komme einer etwaigen Entstehung von Fett aus Eiweiß keine große Rolle zu, wenngleich die Möglichkeit einer solchen zugestanden werden müsse. Auch ist es dabei nicht gerade erforder-

lich, daß der Weg über den fertigen Zucker führt; denn wenn wir uns etwa vorstellen, daß sechs Zweikohlenstoffkomplexe, welche aus Bausteinen des Eiweißmoleküles stammen, sich zu Zuckermolekülen zusammenfügen, können wir uns ebenso gut vorstellen, daß acht oder neun solcher Komplexe, wenn nötig, die langen Fettsäureketten aufbauen. Wann wird dies aber nötig sein? »Da wo Kohlehydrate und Fette im Stoffwechsel zur Verfügung stehen, liegt zu ihrer Bildung aus Eiweiß kein Anlaß vor. Wo aber bei Kohlehydratmangel Zucker aus Eiweiß in größeren Mengen entsteht, scheint er für die unmittelbaren Bedürfnisse des Körpers gebraucht zu werden, soweit er nicht, wie im Diabetes, ausgeschieden wird. Hat sich bei einseitigster Eiweißüberfütterung im Tierexperimente eine Fettbildung in ausgedehntem Maße nicht nachweisen lassen, so wird sie sicher unter den natürlichen Lebensbedingungen des Fleischfressers keine irgendwie beachtenswerte Rolle spielen«[1]). Dagegen hat *A. Bogdanow* erst kürzlich aus seinen Untersuchungen über Ferkelmast den Schluß gezogen, daß die Fettbildung aus Eiweiß wenigstens wahrscheinlich sei[2]).

Tangl und *Farkas*[3]) haben bei Entwicklung des Forelleneies eine Zunahme des Fettgehaltes gefunden, die auf Umwandlung von Eiweiß in Fett bezogen worden ist, da das unentwickelte Ei einen größeren Vorrat an Glykogen oder Zucker nicht einschließt, es wäre denn, daß Glykoproteide vermöge der im Eiweiß gebundenen Kohlehydratgruppe hier in Betracht kommen.

Sei dem wie immer: Sie sehen, daß der große Streit um die Fettbildung aus Eiweiß im Stoffwechsel sich sozusagen im Sande verlaufen oder richtiger gesagt, daß er seine natürliche Lösung gefunden hat. Ich kann es mir nicht versagen, die moralische Betrachtung daran zu knüpfen, daß, wenn es schon bei Erledigung privater Differenzen nicht immer ohne Gemütsaufregungen abgehen kann, man doch wenigstens wissenschaftliche Meinungsverschiedenheiten stets äquo animo und ohne Verdruß behandeln

1) A. Magnus-Levy und L. F. Meyer l. c. S. 453.

2) E. A. Bogdanow (Moskau 1909), (russisch), zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **39**, 585 (1909).

3) F. Tangl und Farkas (Budapest), Pflügers Arch. **104**, 624 (1904).

und darauf vertrauen sollte, daß mit fortschreitender Erkenntnis das Richtige sich ganz von selbst seine Anerkennung erringen muß. Ich will aber objektiverweise doch gleich hinzufügen, daß es hier, wie auch sonst des öfteren, viel leichter und bequemer ist, Anderen gute Ratschläge zu geben, als selbst darnach zu handeln.

Bisher haben wir uns aber erst mit einer Seite des Problemes der Fettbildung aus Eiweiß beschäftigt, nämlich mit derjenigen, die uns dasselbe im Stoffwechselexperimente darbietet. Das Problem hat aber noch zahlreiche andere Seiten, mit denen wir uns der Reihe nach beschäftigen müssen. Ich will dabei auf eine historische Entwicklung der Frage von vornherein verzichten, mich vielmehr mit einer Erläuterung des gegenwärtigen Standes derselben begnügen.

Fettphanerose bei der Autolyse.

Ich möchte dabei mit den einfacheren Erscheinungen beginnen und dann erst zu den komplizierteren fortschreiten. So mag denn zunächst von der »fettigen Degeneration« von Geweben die Rede sein, die man außerhalb des Organismus der Autolyse unterworfen hat. Denn hier fällt von vornherein ja die Möglichkeit weg, daß das Fett auf der Blutbahn herbeigeschleppt und durch Infiltration abgelagert worden ist. Wenn man nun (wie dies von zahlreichen Autoren beobachtet wurde)[1]) bei der Organautolyse histologische Bilder erhält, welche durchaus an die fettige Degeneration erinnern, so sind hier eben nur zwei Möglichkeiten gegeben; entweder wird Fett durch fermentative Vorgänge neu gebildet oder aber es wird Fett, das zwar auch schon früher vorhanden, aber weder direkt sichtbar, noch mit den üblichen Färbungsmethoden nachweisbar war, durch die autolytischen Vorgänge unserer Wahrnehmung zugänglich gemacht: ein Vorgang, für den neuerdings der recht bezeichnende Ausdruck »Fettphanerose« geprägt worden ist. Eine große Anzahl exakter Untersuchungen, so insbesondere die (auf *F. Hofmeisters* Veranlassung ausgeführten) Arbeiten von *F. Kraus*[2]) und von *F. Siegert*[3]),

1) Vergl. die ältere Literatur über fettige Degeneration bei der Autolyse, G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **2**, 89—94 (1903).

2) Fr. Kraus (Labor. F. Hofmeister, Prag), Arch. f. exper. Pathol. **22**, 174 (1897).

3) F. Siegert (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **1**, 114 (1902).

ferner diejenigen von *G. Rosenfeld*[1]) und *A. Slosse*[2]), sowie mehrere Arbeiten aus dem medizinisch-chemischen Institute in Tokio[3]), haben ergeben, daß bei der bakterienfreien Autolyse von einer Neubildung hoher Fettsäuren keine Rede sein kann. Einige gegenteilige Angaben[4]) sind demgegenüber meines Erachtens ganz und gar nicht beweisend, schon darum nicht, weil die Technik derselben keineswegs einwandfrei ist. Auch geht es durchaus nicht an, für dergleichen Zwecke den rohen Ätherextrakt einfach als Fett in Rechnung zu bringen; man muß vielmehr durch ein eingreifendes Verseifungsverfahren, (wie dies bei den Methoden von *Liebermann*, sowie bei derjenigen von *Kumagawa* und *Suto*[5]) geschieht), das Gewebe vollkommen zerstören und die hohen, in Wasser schwer löslichen Fettsäuren als solche bestimmen. Am allerwenigsten aber konnte es zur Klärung der Sachlage beitragen, wenn *Waldvogel*, statt das Problem durch Zurückgreifen auf die isolierten hohen Fettsäuren zu vereinfachen, das »Protagon der Leber« und das (bezüglich seiner chemischen Individualität mehr als verdächtige) »Jekorin« ins Spiel gebracht hat und letzteres gar als Zwischenprodukt zwischen Eiweiß und Fett hinstellen wollte, wofür auch nicht der Schein eines Beweises vorliegt.

Da es sich nach der gangbaren Auffassung, wie ich Ihnen später auseinandersetzen werde, bei der Bildung einer Fettleber im Anschlusse an Phosphorvergiftung um Einwanderung von Fett von der Blutbahn her, also um eine Fettinfiltration, handelt, mußte es im höchsten Grade auffallend erscheinen, daß

1) G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **2**, 90 (1903).

2) A. Slosse (Brüssel), Arch. internat. de Physiol. **1**, 384, zit. n. Biochem. Zentralbl. **3**, Nr. 711 (1904).

3) Kohshi Ota, Biochem. Zeitschr. **29**, 1 (1910). N. Shibata, ibid. **31**, 321 (1911).

4) Kotsowski, Waldvogel, Leathes; vergl. die Kritik von J. Meinertz (Labor. Thierfelder), Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 371 (1905).

5) Bezügl. der **Literatur über die neueren Methoden der Fettanalyse** vergl. die Artikel von Röhmann, Rosenfeld, sowie von Kumagawa und Suto in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5^{I}, 477—488 (1911).

es nach Angabe von *Mavrakis*[1]) gelingt, das bekannte mikroskopische Bild der fettigen Degeneration zu erhalten, wenn man eine wässerige Suspension von gelbem Phosphor in einen Pfortaderast einer aus der Zirkulation ausgeschalteten Leber injiziert und diese sich selbst überläßt. Ich habe meinen Schüler *P. Saxl*[2]) veranlaßt, diesen Versuch zu wiederholen. Dieser vermochte sich auch tatsächlich davon zu überzeugen, daß man unter den erwähnten Versuchsbedingungen Organveränderungen erzeugen kann, die histologisch dem Bilde der Fettdegeneration durchaus gleichen. Genaue Analysen belehrten uns jedoch darüber, daß es sich auch in diesem Falle nicht etwa (wie *Mavrakis* gemeint hatte) um eine Fettneubildung durch Umwandlung des Albumins des Zellplasmas handelt, vielmehr um ein durch die gesteigerte Organautolyse bedingtes, histologisches Sichtbarwerden von schon vorhandenem, früher aber unsichtbarem Fett.

Auch die Versuche *Ernst Weinlands* müssen hier Erwähnung finden, denenzufolge es im Preßsafte der Larven einer Fliegenart (Calliphora) angeblich zur autolytischen Neubildung höherer Fettsäuren »absolut in geringer, relativ in großer Menge« kommen soll, welche Neubildung, *Voits* Traditionen folgend, als Fettbildung aus Eiweiß gedeutet worden ist. Tatsächlich scheinen mir, bei aller Anerkennung der auf diese Arbeiten verwandten Sorgfalt, die Dinge aber so zu liegen, daß nur die neueren Versuche *Weinlands*[3]) mit einer brauchbaren Methodik der Fettsäurenbestimmung ausgeführt, die absoluten Ausschläge aber viel zu klein und zu schwankend sind, (— es findet im Brei auch eine Fettzersetzung statt und es ist sogar von einer Periodizität zwischen Fettzunahme und -Abnahme im Larvenbrei die Rede —), als daß denselben eine Beweiskraft zuerkannt werden könnte.

---

1) C. Mavrakis (Athen), Arch. (f. An.) u. Physiol. **1904**, 94.

2) P. Saxl (unter Leitung von O. v. Fürth), Hofmeisters Beitr. **10**, 447 (1907). L. Heß und P. Saxl (Klinik von Noorden, Wien), Virchows Arch. **202**, 148 (1910); vergl. auch A. Krontowski (Kiew), Zeitschr. f. Biol. **54**, 479 (1908).

3) E. Weinland (München), Zeitschr. f. Biol. **52** (1909; vergl. auch: Biol. Zentralbl. **29**, 565 (1909).

Ich gelange also zu dem Ergebnisse, daß eine Neubildung hoher Fettsäuren aus Eiweiß bei der Autolyse nicht nur nicht bewiesen, sondern sogar in hohem Grade unwahrscheinlich geworden ist und daß alle hier in Betracht kommenden mikroskopischen Wahrnehmungen in vollkommen befriedigender Weise als »Fettphanerose« gedeutet werden können.

Wesen der Fettphanerose.

Sind wir nun imstande, der Erscheinung der Fettphanerose eine präzise chemische Deutung zu geben? Vor allem: handelt es sich dabei um einen Vorgang chemischer oder physikalischer Natur? Ich glaube, daß beides der Fall ist. Wir müssen uns vergegenwärtigen, daß gerade die im Inneren der Organzellen enthaltenen Fettsubstanzen zum großen Teile nicht aus neutralem Fette, vielmehr aus Phosphatiden verschiedener Art bestehen. Es ist nun sicherlich ein durchaus berechtigter Gedankengang, wenn man, (wie dies *Friedrich v. Müller* schon vor vielen Jahren getan hat), Veränderungen, die sich mit derartigen Phosphatiden bei der Organautolyse vollziehen, mit der Fettphanerose in Zusammenhang bringt. Doch kommt man schließlich auch ohne eine derartige Annahme aus, wenn man sich vorstellt, daß die Zellen infolge autolytischer Vorgänge das Vermögen verloren haben, das Fett in gelöstem Zustande zu erhalten[1]), wobei auch Quellungs-, Koagulations- und Säuerungsvorgänge etwa mit im Spiele sein dürften. Auch könnte man an echte chemische Verbindungen zwischen Fettsäuren und Eiweißkörpern (»Lipoproteide«) denken, welche bei der Autolyse gespalten werden.

Es ist in dieser Hinsicht lehrreich, daß amidartige Verbindungen zwischen hohen Fettsäuren und Aminosäuren, (wie sie einerseits von *S. Bondi*[2]), andererseits von *Abderhalden*[3]) und ihren Mitarbeitern auf synthetischem Wege hergestellt worden sind), zum Unterschiede von den freien Fettsäuren in Äther unlöslich sind, Fettfärbungsmittel nicht aufnehmen und

1) Vergl. V. Rubow (Kopenhagen), Arch. f. exper. Pathol. **52**, 174 (1905).

2) S. Bondi gemeinsam mit Th. Frankl und F. Eißler (Labor. J. Mauthner, Wien), Biochem. Zeitschr. **17** (1909) und **23** (1910).

3) E. Abderhalden und C. Funk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 61 (1910).

daß sie durch die Fermentwirkung autolysierender Organe (nicht aber durch Trypsin) in ihre Komponenten gespalten werden.

Nachdem wir uns nunmehr über diesen Gegenstand einigermaßen klar geworden sind, können wir weitergehen und unsere Aufmerksamkeit anderen Beispielen angeblicher Fettbildung aus Eiweiß zuwenden.

Bildung höherer Fettsäuren durch Mikroorganismen.

Da begegnen wir zunächst der für das Verständnis des ganzen Problems bedeutsamen Tatsache, daß wir das Vermögen der Fettbildung aus Eiweiß, (welches wir dem tierischen Organismus, wenn auch nicht gerade ganz abstreiten, so doch vorderhand nur, wenn wir an die Zuckerbildung aus Proteinen denken, bedingungsweise und mit allen Vorbehalten zuerkennen dürfen), für die niederen pflanzlichen Organismen unbedingt gelten lassen müssen. Schon *Emmerling* hat bei Züchtung von Staphylococcus pyogenes aureus auf Eieralbumin die Bildung höherer Fettsäuren behauptet. Vor allem aber scheinen mir Versuche amerikanischer Autoren (*Beebe* und *Buxton*)[1]) in dieser Hinsicht eindeutig zu sein. Es hat sich nämlich gezeigt, daß, wenn man Bacillus pyocyaneus auf zucker- und fettfreien Eiweißnährböden kultiviert, so reichliche Mengen von Fettsubstanzen gebildet werden, daß sich dieselben auf der Oberfläche der Kulturen in Gestalt mikroskopischer Kristallnadeln abscheiden.

Hoffmanns Fliegenmadenversuch.

Das Vermögen der Mikroorganismen, Fettsäuren aus Eiweiß neuzubilden, macht Einiges andere verständlich: Vor allem den berühmten Fliegenmadenversuch, den *Franz Hoffmann* anfangs der siebziger Jahre ausgeführt hat. Derselbe hat in einer Portion von Fliegeneiern den Fettgehalt bestimmt, sodann den Rest derselben auf defibriniertem Blute zur Entwicklung gebracht; da stellte es sich denn heraus, daß der Fettgehalt der Maden die Summe des Eierfettes und Blutfettes um das Zehnfache übertraf. Schon *Pflüger*s Scharfsinn hat diesem Versuche, der später mit unsicherem Erfolge von *Otto Frank* wiederholt worden ist, die anscheinend zutreffende Deutung gegeben, daß es vermutlich die ungeheuren Mengen von Bakterien in den Kulturen waren,

1) S. P. Beebe und B. H. Buxton (Cornell Univ. New York), Amer. Journ. of Physiol. **12**, 466 (1905).

welche das Kunststück zuwege gebracht hatten, Fettsäuren aus Eiweißmaterial neu aufzubauen.

Adipocire.

Ein weiteres Naturrätsel, das immer wieder als Beispiel einer Fettbildung aus Eiweiß im tierischen Organismus verwendet worden ist, ist die Leichenwachsbildung[1]). Bekanntlich bildet sich die Adipocire namentlich dort, wo Leichen oder Leichenteile an feuchten Orten begraben liegen oder sich in Berührung mit Wasser befinden; dabei erscheinen Muskeln oder Weichteile durch eine Masse ersetzt, welche aus einer Mischung von hohen Fettsäuren in freier Form mit Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalzen der Palmitin- und Stearinsäure besteht. Während man früher geneigt war, die Leichenwachsbildung als direkte Umwandlung von Fett in Eiweiß zu deuten, nimmt man gegenwärtig vielfach an, daß es sich nur um von vorneherein vorhandenen Fettsäuren handelt; durch die Wirkung von Lipasen und Fäulnisbakterien sollen die Neutralfette in ihre Komponenten gespalten, die Fettsäuren durch Verbindung mit dem bei der Fäulnis gebildeten Ammoniak gelöst werden, worauf die Seifenlösung die Weichteile durchtränkt und durchsickert; durch Umsetzung der Ammoniumseifen mit Calcium- und Magnesiumsalzen soll es dann zur Bildung schwerlöslicher Niederschläge kommen. Nun liegen aber auch Angaben vor, denen zufolge die Gesamtmenge hoher Fettsäuren bei der Leichenwachsbildung eine erhebliche Zunahme erfahren haben soll. Es ist angesichts der großen methodischen Fehler welche den älteren Analysen anhaften, außerordentlich schwer, dieselben richtig zu bewerten. Es scheint mir aber, daß, auch wenn man eine Neubildung hoher Fettsäuren bei der Adipocirebildung anerkennen will, dieselbe durch die Tätigkeit von Bakterien ausreichend erklärt werden dürfte.

Fettbildung bei der Reifung des Käses.

Ganz Ähnliches gilt für das alte Problem der Fettbildung bei der Reifung des Käses[2]). Daß beim Reifen des Käses eine

1) **Literatur über Adipocire:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **1** I, 659—664 (1902). H. G. Wells, Chem. Pathology, 342—343 (1907); vergl. dort die Arbeiten von Kratter, Ermann, Zillner, E. Voit, Lehmann, Salkowski, vergl. auch: C. Ipsen, Innsbruck, Ber. der Univ. **1909**, zit. n. Jahresbericht f. Tierchem. **1910**, 891.

2) **Literatur über Fettbildung bei der Reifung des Käses:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **1** I, 663—664 (1902).

Zunahme des Ätherextraktes bemerkbar wird, darf für erwiesen gelten. Doch hat kürzlich *M. Nierenstein*[1]) darauf aufmerksam gemacht, daß man diese Gewichtszunahme nicht ohne weiteres als Fettzunahme deuten dürfe, da sich im Ätherextrakte neben Fett und Cholesterin auch Putreszin, Kadaverin u. dgl. findet. Dort, wo es sich aber um eine wirkliche Neubildung hoher Fettsäuren handelt, (— und ich glaube nicht, daß man berechtigt ist, daran zu zweifeln —), wird man dieselbe vermutlich auch auf die Tätigkeit von Mikroorganismen zurückführen dürfen.

Nachdem wir nunmehr glücklich soweit gekommen sind, können wir uns auch ruhig an jene Frage heranwagen, welche gewissermaßen im Zentrum des ganzen Problemes steht, nämlich an die Frage der intravitalen Organverfettung[2]).

Fettanhäufung in der Leber bei der Phosphorvergiftung.

Als klassisches Beispiel einer solchen hat von jeher die »fettige Degeneration der Leber« bei der Phosphorvergiftung gegolten; daher soll uns zunächst dieser Vorgang eingehender beschäftigen, umsomehr, als das Wesen desselben jetzt in befriedigender Weise aufgeklärt erscheint. Während die älteren Pathologen sich von dem mikroskopischen Bilde der fettig degenerierten Leber so sehr imponieren ließen, daß sie gar nicht darüber in Zweifel waren, man habe es hier mit einer Umwandlung von Eiweiß in Fett zu tun, wissen wir heute, daß die Hauptmenge des Fettes in einer Phosphorleber durch Fettinfiltration in dieselbe gelangt ist. Der Beweis dafür ist mit mustergültiger Präzision erbracht worden.

Zunächst ist gegenüber älteren gegenteiligen Angaben[3]) durch eine Reihe von Untersuchungen[4]) der volle Beweis dafür erbracht worden, daß der Gesamtgehalt an Fett bei phosphorvergifteten

---

1) M. Nierenstein (Bristol), Proc. Roy, Soc. Ser. B, **83**, 301 (1911); zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1911**, Nr. 2087.

2) **Literatur über vitale fettige Degeneration von Organen:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **2**, 64—86 (1903). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 510—511 (1905).

3) Leo, Polimanti.

4) Athanasiu (Labor. E. Pflüger), Taylor (1899); Fr. Kraus und Sommer (1902); J. Barro, Jahresber. f. Tierchem. **31**, 75 (1902). Boruttau, Arch. de Fisiol. **2**, 26 (1904). Shibatu Negamachi, Biochem. Zeitschr. **37**, 345.

Tieren keine Zunahme erfährt; nur die Fettverteilung ändert sich, insoferne sich in manchen Organen, vor allem aber in der Leber, mehr Fett anhäuft.

Weiterhin ist der sehr elegante Nachweis erbracht worden, daß das Fett der Phosphorleber in seiner Zusammensetzung mit dem Depotfette übereinstimmt und daß, wenn man die Fettlager mit körperfremdem Fette anfüllt, sodann aber eine Phosphorvergiftung einleitet, sich körperfremdes Fett in der Leber anhäuft. Es ist dies zuerst von *Lebedeff* für Leinöl, sodann von *G. Rosenfeld* für Hammelfett und Kokosfett gezeigt worden. Analoge Versuche, die *Gideon Wells*[1]) mit jodiertem Fett ausgeführt hat, gaben ein zweifelhaftes, solche von *Schwalbe*[2]) ein positives Ergebnis.

Schließlich hat *G. Rosenfeld* auch noch ein Experimentum crucis ausgeführt und gezeigt, daß die Verfettung bei der Phosphorvergiftung ausbleibt, wenn man dieselbe bei sehr fettarmen Tieren einleitet. Der Ausfall dieser Versuche zeigt, wie die Verfettung der Leber nach Phosphorvergiftung aufzufassen ist: Wäre sie durch Zerfall von Eiweiß zu Fett zu erklären, so müßte der Phosphor immer eine Fettleber erzeugen; denn die angebliche Muttersubstanz des Fettes, das Eiweiß, ist ja immer vorhanden. Entsteht die Verfettung aber durch Wanderung des Depotfettes in die Leber, so muß sie ausbleiben, wenn kein Depotfett zur Wanderung zur Verfügung steht[3]). Sie bleibt auch unter diesen Umständen wirklich aus.

Fettinfiltration bei anderen pathologischen Zuständen.

Das, was für die Entstehung der Fettleber bei der Phosphorvergiftung gilt, scheint nach Allem, was wir darüber wissen, auch für die Fettleber, wie sie nach Vergiftung mit Arsen, Antimon, Chloroform, Alkohol und vielen anderen Giften sich entwickelt, zu gelten. Doch gibt es noch viele andere pathologische Zustände, bei denen unter Umständen eine typische Fettleber beobachtet wird. Hierher gehört z. B. der Hungerzustand, der Phlorid-

1) H. G. Wells (Chicago), Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 412 (1905).

2) Schwalbe (Heidelberg), Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Kassel. **1903**, 71.

3) G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 68 (1903).

zin- und Pankreasdiabetes[1]) und die Überhitzung. (Eine Zeitlang war es in Frankreich üblich, bei Gänsen Fettlebern dadurch zu erzeugen, daß man sie in enge, heiße Käfige sperrte.) Wir haben gar keinen triftigen Grund, daran zu zweifeln, daß es sich in diesen Fällen, ebenso wie auch bei der sogenannten »Schwangerschaftsleber«[2]) um Erscheinungen typischer Fettinfiltration handelt.

Rosenfelds Theorie.

Sind wir nun imstande, für die Tatsache, daß pathologischen Zuständen allerverschiedenster Art das Eine, nämlich die Fettinfiltration der Leber, gemeinsam ist, irgend eine Erklärung zu geben? *G. Rosenfeld* hat, basierend auf der Tatsache, daß man bei den verschiedenen Formen von Fettlebern im Anschlusse an Intoxikationen die Leber meist glykogenfrei findet und daß man z. B. bei der Phloridzinvergiftung die Entstehung der Fettleber durch reichliche Verfütterung von Zucker, Fleisch[3]) und anderen Glykogenbildnern zu verhindern vermag, folgenden Gedankengang entwickelt: »Wird die Zelle von irgend einer Noxe getroffen . . . ., so erhöht sie ihre Spannkräfte durch Oxydation aller Kohlehydrate, derer sie habhaft wird; (darum wird z. B. die Leber der Phosphortiere glykogenfrei) . . . . . Stehen Sparmittel für das Zelleiweiß nicht zur Verfügung oder reichen sie nicht aus, so greift die Zelle zum letzten Hilfsmittel; sie sucht durch Heranziehung von Fett in erhöhtem Maße ihre Spannkraftsvorräte zu ergänzen: res redit ad triarios; die letzten Reserven rücken ins Treffen, wenn die Legionäre geschlagen sind. Gelingt es dann der Zelle, des Giftes Herr zu werden, so hat sie mit Hilfe der fettigen Regeneration gesiegt; wenn auch das nicht hilft, so stirbt sie den Heldentod: Es tritt trotz der fettigen Infiltration die Degeneration ein[4]).«

Beteiligung der Fettphanerose an den Erscheinungen der fettigen Degeneration.

Es scheint mir nun aber nicht gerechtfertigt zu sein, wenn man die Gesamtheit jener Erscheinungen, welche die älteren Pathologen als »fettige Degeneration« gekennzeichnet haben, jetzt

1) H. Lattes, Arch. Scienze Med. Torino **33**, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 816 (1910).

2) J. Hofbauer (Königsberg), Arch. f. Gynäkol. **93**, 405 (1909).

3) G. Rosenfeld (Breslau), Berliner klin. Wochenschr. **47**, 1268 (1910).

4) G. Rosenfeld l. c. S. 84.

ausschließlich als Fettinfiltration hinstellen will. Ich halte es für durchaus logisch, dabei auch eine Superposition der Fettphanerose anzunehmen. Ich habe Ihnen ja bereits auseinandergesetzt, daß man durch Injektion von Phosphor in die Pfortader das Bild einer fettigen Degeneration auch an einer aus dem Körper entfernten Leber zu produzieren vermag. Überdies ist am isolierten, künstlich durchbluteten Warmblütlerherzen der Nachweis erbracht worden, daß dieselben Schädlichkeiten, (wie mangelhafte Ernährung und Gifte), welche beim lebenden Tiere Fettentartung erzeugen, auch das isolierte Herz zur »Verfettung« bringen, wo doch von einer Einschleppung von Fett aus den Depots gar keine Rede sein kann[1]). So schreibt denn z. B. auch *Di Christina* dem Phosphor zwei ganz getrennte Wirkungen zu, eine nekrotische und steatogene, (wobei die letztere in dem Sinne einer Mobilisierung des Fettes in den Depots verstanden wird)[2]). Man hat ja auch allen Grund, anzunehmen, daß eine Vergiftung, wie es die Phosphorintoxikation ist, den Eiweißbestand der Leber nicht unberührt läßt; nach einer Untersuchung aus dem *Kossel*schen Laboratorium[3]) soll dabei der Abbau der Proteinmoleküle unter Abspaltung basenreicher Komplexe und Zurücklassung eines basen- und stickstoffärmeren Restes erfolgen. Daß ein solcher Desintegrationsvorgang nicht ohne tiefgehende Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften der Leberproteide denkbar ist, liegt auf der Hand. Es erscheint also durchaus plausibel, wenn *Mansfeld* auf Grund seiner Beobachtungen über die Fettbindung (s. o. S. 362) einen Verlust der Fähigkeit der Blut- und Organeiweißkörper, Fett zu binden, als für die Phosphorvergiftung durchaus charakteristisch ansieht[4]). Ich bin sogar der Meinung, daß die Annahme einer derartigen Veränderung des Fettbindungsvermögens die Möglichkeit gewährt, sowohl die Erscheinungen der Fettphanerose, als auch diejenigen der

1) A. Cesaris-Demel (Pisa). Arch. ital. de Biol. **51**, 197 (1908).

2) Di Christina, Virchows Arch. **181**, 509 (1905).

3) A. J. Wakeman (Labor. A. Kossel, Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 335 (1905).

4) G. Mansfeld (gemeinsam mit E. Hamburger und F. Verzár, Pharmakol. Inst. Budapest), Pflügers Arch. **129**, 46 (1909).

Fettwanderung unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zu betrachten: die Grundursache, welche den Verband zwischen den Fetten und den Zellen der Fettdepots lockert und eine Mobilisierung dieser letzteren sowie die Fettinfiltration der Leber bewirkt, könnte ja dann eben dieselbe sein, welche den Verband zwischen Organfett und Organzellen löst und damit die Fettphanerose, (also das Sichtbarwerden früher unsichtbaren Fettes), herbeiführt. In diesem Sinne könnte man also vielleicht Fettinfiltration und Fettphanerose als verschiedene Teilerscheinungen ein- und desselben Prozesses auffassen.

Die »fettige Degeneration« braucht keineswegs auf die Leber beschränkt zu sein, kann vielmehr auch andere Organe, wie z. B. die Herz- und Skelettmuskulatur, die Nieren, die Lunge und das Epithel des Intestinaltraktes betreffen[1]).

Verfettung der Niere.

Hier möchte ich aber einige Bemerkungen in Bezug auf die Verfettung der Nieren einfügen.

Rosenfeld und einige andere Untersucher hatten behauptet, daß die mikroskopische Beobachtung einer verfetteten Niere in keiner Weise einen Rückschluß auf ihren wirklichen Fettgehalt gestattet, derart, daß angeblich eine Niere »fettig degeneriert« erscheinen, ihr Fettgehalt jedoch der Norm gegenüber stark herabgesetzt sein könnte[2]). Gegen diese Auffassung wenden sich nun *K. Landsteiner* und *V. Mucha*[3]) mit großer Entschiedenheit. Tatsächlich stimmen mikroskopische Schätzung und chemische Analyse offenbar gut überein, wenn man für die letztere nicht die ganze Niere, sondern nur die Rinde verwendet und dadurch das im Nierenbecken aufgespeicherte Fett, das mit pathologischen Prozessen gar nichts zu tun hat, ausschaltet. Genaue, im Laboratorium *E. Ludwig*s ausgeführte Analysen haben gelehrt, daß während die Rindensubstanz normaler Nieren höchstens 11% Fett

1) J. Bondi und S. Bondi (Klin. v. Noorden und Labor. R. Paltauf, Wien), Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 254 (1909).

2) G. Rosenfeld l. c. S. 78—81. A. Orgler (Labor. Salkowski), ibid. **176**, 413 (1904). E. Kuznitzky (Labor. Ribbert); Baum und Rosenfeld (Breslau), Berliner klin. Wochenschr. **1909**, 629.

3) K. Landsteiner und V. Mucha (Labor. Weichselbaum und E. Ludwig, Wien), Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. **15**, 18 (1904).

enthielt, bei Phosphorvergiftung ein Vielfaches dieses Wertes gefunden wird. Man kann nach *Landsteiner* bei der Nierenverfettung sehr wohl zwei Typen unterscheiden, denjenigen einer reinen Fettinfiltration, wie er z. B. bei der Diabetesniere vorkommt, sowie einen Typus, wo die Fetteinlagerung mit einer deutlichen Zelldestruktion einhergeht, derart, daß die alte Unterscheidung zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration (allerdings in veränderter Bedeutung) wieder einigermaßen zu Ehren kommt. Im Sinne *G. Klemperers*[1]) wird man bei letzterem Vorgange auch der Fettphanerose einen gewissen Raum gönnen dürfen. Daß aber für die alte Auffassung der fettigen Degeneration, nämlich für eine direkte Umwandlung von Zelleiweiß in Fett in den modernen Anschauungen kein Platz übrig ist, glaube ich Ihnen zur Genüge dargetan zu haben.

Die Fähigkeit der Niere, das Fett aus seinen Komponenten aufzubauen, hat, nebenbei bemerkt, *Fischler* am Heidelberger pathologischen Institute bewiesen, indem er bei Durchströmung einer lebenden Niere mit Blut, dem Seife und Glyzerin zugesetzt worden war, typische Bilder der Verfettung von Nierenepithelien erhielt[2]).

Ich möchte das Problem der Verfettungsvorgänge nicht verlassen, ohne eine ganz neue Seite derselben berührt zu haben: ich meine die Frage der Cholesterinesterverfettung.

Cholesterinesterverfettung.

Wie ich schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 324) auseinandergesetzt habe, sind die Ester des Cholesterins mit höheren Fettsäuren in physiologischer und pathologischer Hinsicht interessant. Derartige Ester sind im Wollfette, ferner von *Salkowski*[3]) im Epidermisschuppen, von *Unna*[4]) im Hautfette, von *Hürtle*[5]) im Blutserum nachgewiesen worden; weiterhin ist in

1) G. Klemperer (Krankenh. Moabit, Berlin), Deutsche med. Wochenschr. **1909**, 89; vergl. auch: Löhlein (Pathol. Institut, Leipzig), Virchows Arch. **180**, 1 (1909).

2) F. Fischler (Labor. Arnold, Heidelberg), Virchows Arch. **174**, 338 (1903).

3) E. Salkowski, Arb. a. d. Pathol. Inst., Berlin. A. Hirschwald 1906, Biochem. Zeitschr. **23**, 362 (1910).

4) Unna und Golodetz, Biochem. Zeitschr. **20**, 469 (1909).

5) Hürthle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 331 (1895).

Röhmanns[1]) Laboratorium gezeigt worden, daß im Essigätherextrakte der Leber neben freiem Cholesterin eine gewisse Menge von Cholesterinestern vorhanden ist und daß die Leber auch ein Enzym enthält, welches derartige Ester zu spalten vermag. Was uns hier aber vor allem interessiert, ist die Tatsache, daß eine kristallisierte, doppelbrechende Substanz, die in verfetteten Nieren auftritt, von *Panzer*[2]) im Laboratorium *Ernst Ludwigs* als Ester des Cholesterins mit einer ungesättigten hohen Fettsäure erkannt worden ist. Dieser Befund ist von *Windaus*[3]) mit seiner Digitoninbestimmungsmethode des Cholesterins durchaus bestätigt worden und man ist berechtigt, anzunehmen, daß die Cholesterinester in der Tat bei der Bildung doppelbrechender Substanzen in verfetteten Geweben eine wichtige Rolle spielen. Der Pathologe *Aschoff* hat sich sogar veranlaßt gesehen, die Cholesterinesterverfettung der Glyzerinesterverfettung als mindestens ebenso wichtige und ebenbürtige Form des Fettstoffwechsels gegenüberzustellen und er hat seinen Schüler *Kawamura*[4]) mit der Aufgabe betraut, mit Hilfe der verschiedensten morphologischen Methoden (Feststellung des Verhaltens gegen Neutralrot, Nilblau und eine Reihe anderer Färbungsmittel, der Doppelbrechung in Glyzerin u. dgl.) zu ermitteln, ob man die Cholesterinester denn wirklich von den Glyzerinestern und den anderen Lipoiden scharf trennen kann. Der Autor stellt, (indem er unnötigerweise neue Bezeichnungen für altbekannte Dinge einführt), der Myelinose (= Fettphanerose) die Steatose (= Fettinfiltration) gegenüber und unterscheidet die letztere als Glyzerin-, Cholesterin- und Lipoidsteatose. Es liegt wohl auf der Hand, daß nur eingehende chemische Untersuchungen, welche mit den morphologischen Feststellungen Hand in Hand zu gehen hätten, über den

1) K. Kondo (Labor. Röhmann, Breslau), Biochem. Zeitschr. **26**, 238, 243, 252, 427, 437 (1910).

2) Th. Panzer (Labor. E. Ludwig, Wien), Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 519 (1906); **54**, 239 (1907).

3) A. Windaus (Freiburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 110 (1910); vergl. auch: J. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. **15**, 52 (1907).

4) R. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung (Pathol. Inst., Freiburg i. B.), Jena, G. Fischer 1911; vergl. auch: F. M. Hanes (Columbia-Univ. New York), John Hopkins Hosp. Bull. **23**, 77 (1912).

Wert derartiger Unterscheidungen Aufschluß geben könnten. Es ist aber überhaupt erfreulich, daß sich allmählich auch bei den Morphologen die Erkenntnis in erhöhtem Maße durchringt, daß die Differenzierung durch Färbemethoden ja nichts Anderes ist, als eine ganz spezielle Form chemischer oder physikalisch-chemischer Reaktionen und daß es dringend erwünscht wäre, dieselbe durch andere, besser definierte chemische Methoden zu ergänzen. Die ungeheure Erweiterung des Wissensquantums läßt ja immer neue Spezialisierungen und Abgrenzungen auftauchen. Das ist leider angesichts des begrenzten Aufnahmsvermögens des menschlichen Gehirns nicht zu vermeiden. Doch paßt der Chemiker, der nur zwischen seinen Gläsern und Büchsen hockt, und alle Dinge die er nicht kochen, extrahieren und destillieren kann, mit Absicht und Überzeugung ignoriert, ebensowenig in das Bild moderner Wissenschaft, wie der Morphologe, dem nichts anderes beachtenswert scheint und der nichts anderes gelten lassen will, wie seine gefärbten Schnitte. Ein freier Blick wird nur dem beschieden sein, dem es im Gestrüppe der Niederungen zu enge wird und der zu den Höhen emporstrebt.

Entstehung des Milchfettes.

Als letzten Gegenstand dieses Abschnittes, der den Fettstoffwechsel behandelt, beabsichtige ich die Entstehung des Milchfettes[1]) zu besprechen. Wenn ich dies in unmittelbarem Anschlusse an das Kapitel der Verfettungsvorgänge tue, so folge ich dabei eher einem historischen, als einem logischen Zusammenhange.

Morphologisches.

Für die älteren Pathologen war die Entstehung des Milchfettes ein Beispiel der vermeintlichen Umwandlung von Eiweiß in Fett. *Virchow* war vollkommen davon überzeugt, daß sowohl die Fettkügelchen, als auch andere Bestandteile der Milch einer fettigen Degeneration und einem Zerfalle der Drüsenzellen ihren Ursprung verdanken. Dann hat später *Heidenhain* diese Anschauung dahin abgeändert, daß nur der dem Lumen zugekehrte Teil der Drüsenzellen unter Freiwerden der Fetttröpfchen zerfällt. *C. Voit*, hat im Zusammenhange mit seinen

1) **Literatur über Milchfett:** K. Basch, Ergebn. d. Physiol. 2^{I}, 366—373 (1903). R. W. Raudnitz, ibid. 259—264 (1903). A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 468 (1909). L. Kalabaukoff, Biologie médicale, Janvier 1909.

früher erwähnten Doktrinen, die Lehre aufgestellt, daß das Eiweiß im säugenden Tiere in der Weise zerfällt, daß der Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden, der kohlenstoffreiche Rest jedoch als Fett mit der Milch sezerniert wird. Daß die Lehre von der Entstehung des Milchfettes aus Eiweiß unter dem Drucke so großer und gewichtiger Autoritäten in den Köpfen der Physiologen solid eingeprägt festsaß, ist sicherlich nicht zu verwundern und es hat viel Arbeit gekostet, sie daraus zu entfernen. Unter Anderen hat vor noch nicht langer Zeit der ausgezeichnete Heidelberger Pathologe *J. Arnold*, (den ich mit besonderer Dankbarkeit meinen Lehrern zuzähle), sich der Mühe unterzogen, den Gegenstand durch gründliche histologische Durchforschung der Milchdrüsen von Frauen und weiblichen Tieren von neuem zu bearbeiten. Er gelangte zu dem Resultate, daß entgegen der Annahme von *Virchow* auch die reichlichste Milchsekretion ohne Degeneration der Drüsenzellen vor sich gehen kann. Dabei tritt das Fett im Inneren der letzteren und zwar besonders im basalen, dem Lumen abgewandten Abschnitte des Protoplasmas auf, während in der Umgebung der Drüsenzelle niemals Fett wahrnehmbar wird. *Arnold* zieht aus seinen Beobachtungen unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der Stoffwechsellehre den Schluß, daß die Komponenten des Fettes den milchsezernierenden Zellen in wasserlöslicher Form von außen zugeführt werden, worauf im Zellprotoplasma durch funktionelle Lebensvorgänge Fett neu aufgebaut wird.

Was wissen wir nun über den Ursprung des Milchfettes? Ich bin der Meinung, daß demselben ein dreifacher Ursprung zugesprochen werden muß. Es stammt aus den Fetten der Nahrung, denjenigen der Körperdepots und endlich aus den Kohlehydraten, die im Organismus eine Umwandlung in Fett erfahren.

Übergang des Nahrungsfettes in die Milch.

Was zunächst den Übergang des Nahrungsfettes in die Milch betrifft, ist derselbe durch eine große Anzahl von Untersuchungen[1]) mit körperfremden Fetten allerverschiedenster Art

1) Willy (1889); Stellwag (1890); Heinrich (1891); Klien (1892); Lehmann (1896); Winternitz (1897); Rosenfeld (1898); Baumert und Falke (1898); Henriques und Hansen (1899); Caspari (1899);

(wie Baumwollsamen-, Sonnenblumen-, Erdnuß-, Kokos-, Lein-, Sesam-, Mandel-, Palmöl, Gänsefett, Hammeltalg, jodierte und bromierte Fette) jedem Zweifel entrückt worden. Dieser Gegenstand ist nicht nur von wissenschaftlichem, sondern auch von eminent praktisch-medizinischem Interesse, insoferne die Milchfettzusammensetzung einer Amme, wie auch *Engel*[1]) durch systematische Untersuchungen am Dresdener Säuglingsheime direkt gezeigt hat, von der Fettbeschaffenheit der ihr verabreichten Nahrung abhängig ist. Die Bedeutung der Details der Nahrungsbeschaffenheit für das Wohlergehen des normalen Menschen wird ja sicherlich vom Laienpublikum im allgemeinen ganz bedeutend überschätzt, und es kommt für das gesunde, ausgewachsene Individuum mehr darauf an, daß es überhaupt etwas zu essen habe, (—ein Postulat, das leider in dieser besten aller Welten nur sehr unvollkommen erfüllt erscheint —), als daß der Nahrung, woferne sie überhaupt genießbar ist, eine bestimmte Zusammensetzung zukommt. Wie oft habe ich die Geduld meiner die Medizin praktisch ausübenden Kollegen bewundert, welche sie den albernsten Diätfragen entgegenbringen, mit denen alte Weiber beiderlei Geschlechtes, von der Sorge um Angehörige oder das liebe Ich getrieben, auf sie einstürmen! Eine ganz andere Sache ist es nun mit der Säuglingsernährung. Hier ist wirklich peinlichste Sorge und Achtsamkeit am Platze. Es ist insbesondere auch wichtig, daß der Arzt sich vor Augen hält, daß der Säugling in Bezug auf das ihm zugeführte Fett von der der Amme verabreichten Nahrung und der Zusammensetzung ihrer Fettdepots in unmittelbarer Abhängigkeit steht. Dies ist kein »Ammenmärchen«, sondern eine wissenschaftlich erhärtete Tatsache. So manche Ammenwechselmisère mag in letzter Linie mit der Biochemie der Fette zusammenhängen und es ist mit Recht das Postulat aufgestellt worden, einerseits durch Auswahl eines passenden Fettgemisches den Milchfettgehalt stillender Frauen konstant zu halten, andererseits

Engel (1906); Gogitidse, Zeitschr. f. Biol. **45**, 353 (1904); **46**, 403 (1905); **47**, 475 (1906). W. Caspari und H. Winternitz, Zeitschr. f. Biol. **49**, 558 (1907); vergl. die **Literatur** bei K. Basch l. c. und A. Magnus-Levy und L. F. Meyer l. c. S. 468.

1) Engel (Klinik Schloßmann), Arch. f. Kinderheilk. **43**, 194 (1906). Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 352 (1905).

aber auch durch entsprechende Fütterung von Kühen eine Milch herzustellen, deren Fett dem der Frauenmilch ähnlich ist[1]). Trotz des ungeheuren Umfanges der Milchliteratur, auf die ich hier nicht näher einzugehen vermag, bleibt noch viel Arbeit zu leisten, bevor man soweit sein wird, klar zu erkennen, inwieweit Rasse und Vererbung, Ernährungsweise, Geschlechtsfunktion, Jahreszeit, Kalorienbedarf des wachsenden Organismus usw. die Milchzusammensetzung beeinflussen[2]).

Entstehung von Milchfett aus den Kohlehydraten der Nahrung.

Ein Teil des Milchfettes entsteht zweifellos auch aus den Kohlehydraten der Nahrung. So ergab z. B. ein Versuch an einer Kuh, die drei Monate lang mit fettarmem Futter (Heu und entfettetem Körnerfutter) gefüttert worden war, daß dieselbe in dieser Zeit etwa um 50 Pfund Fett mehr mit der Milch geliefert, als mit der Nahrung aufgenommen hatte. Dabei war aber das Tier viel fetter geworden, so daß die tatsächlich neugebildete Fettmenge sicherlich noch viel größer war. Die Größe des Eiweißzerfalles, gemessen an der Stickstoffausscheidung, war bei weitem nicht groß genug, um die Neubildung des Fettes irgendwie zu erklären, dessen Hauptmenge sicherlich aus den Kohlehydraten der Nahrung neu entstanden war[3]).

Niedere Fettsäuren in der Milch.

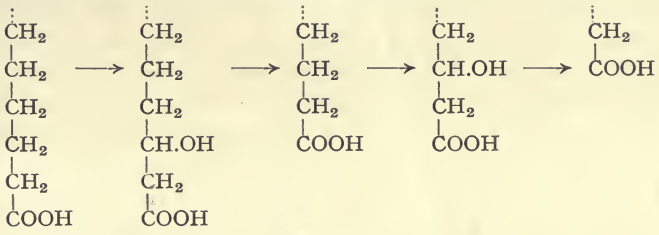
Neben den typischen hohen Fettsäuren (der Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure) sind in der Milch noch geringere Mengen niederer Fettsäuren enthalten, deren Vorkommen umsomehr Interesse verdient, als dasselbe einen sehr bedeutsamen und, so viel ich weiß, bisher wenig beachteten Hinweis auf die Art und Weise enthält, wie der physiologische Abbau hoher Fettsäuren im Organismus tatsächlich erfolgt. Es kann sicherlich kein Zufall sein, daß es gerade die normalen Fettsäuren mit gerader unverzweigter Kette und gerader Zahl von Kohlenstoffatomen sind, welche sich neben den hohen Fettsäuren in der Milch vorfinden, nämlich die Myristinsäure C_{14}, die Laurinsäure C_{12}, die Kaprinsäure C_{10}, die Kapryl-

1) Engel und Plaut, Wiener klin. Wochenschr. **1906**, Nr. 898.

2) Vergl. G. von Wendt, Skandin. Arch. f. Physiol. **21**, 89 (1909).

3) W. Jordan und C. G. Jenter, New York Agric. Exp. Stat. Bulletin 1897.

säure C_8, die Kapronsäure C_6 und die Buttersäure C_4[1]). Auch sonst sind es, (wenn wir die Säuren, mit mehr als 3 C in Betracht ziehen), gerade die genannten normalen Fettsäuren mit paariger Kohlenstoffzahl, welche wir hier und dort an den verschiedensten Stellen aus dem Meere des Stoffwechsels auftauchen sehen. Daß man zuweilen auch auf die Isobuttersäure $\begin{matrix}CH_2\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH{-}COOH$ und Isovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_2\end{matrix}\!\!>\!CH{-}CH_2{-}COOH$ stößt, ist nicht weiter auffallend, da wir diese Säuren als Eiweißabkömmlinge, (von der verzweigten Kette des Leucins $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH{-}CH_2{-}CH.NH_2{-}COOH$ herrührend), auffassen dürfen[2]). Mir scheint das Vorkommen der normalen Säuren C_4, C_6, C_8, C_{10}, C_{12}, C_{14} in der Milch einen deutlichen Hinweis auf die Möglichkeit zu enthalten, daß dieselben durch oxydativen Abbau aus den typischen hohen Fettsäuren entstanden sein könnten, indem die lange Kette derselben im Sinne *Knoop*s durch (s. o. S. 358) Oxydation in β-Stellung um je zwei Kohlenstoffatome allmählich gekürzt wird:



Für das Verständnis der Milchdrüsenfunktion ist es nicht ohne Bedeutung, daß die Milchdrüse als modifizierte Talgdrüse aufzufassen ist. Manche niedere Säugetiere (wie die Monotremen) besitzen statt der Milchdrüse eine große Zahl kleiner Hautdrüsen und die Neugeborenen lecken, statt zu saugen, die Bauchregion

Talgdrüsen und Bürzeldrüse.

1) Die einzige mir bekannte scheinbare Ausnahme von dieser Regel, eine Angabe von Chevreul über das Vorkommen von Isobutylessigsäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$, sowie von Isovaleriansäure in der Kuhbutter, dürfte mit Rücksicht auf ihr ehrwürdiges Alter von fast 100 Jahren nicht sehr schwer ins Gewicht fallen. Vergl. W. R. Raudnitz l. c. S. 260.

2) **Literatur über das Vorkommen von Fettsäuren im Organismus:** W. Glikin, Handb. d. Biochem. **1**, 95—102 (1909).

ab. Es ist daher von Interesse, daß im Sekrete der gewöhnlichen Talgdrüsen Kasein nachgewiesen worden ist.

Andererseits entspricht auch die Bürzeldrüse der Wasservögel nach Entwicklung, Bau und Funktion einer modifizierten Talgdrüse. Das fettige Sekret derselben ist aber nach *Röhmanns* Untersuchungen nicht gewöhnliches Neutralfett; es handelt sich vielmehr größtenteils um Ester, in denen Fettsäuren an Oktadecylalkohol, (der durch Reduktion aus Ölsäure und aus Stearinsäure erhalten wird), gebunden sind. Körperfremde Fette können, ebenso wie in die Milch, in das Sekret der Bürzeldrüse übergehen[1]).

Haptogenmembranen.

Zum Schlusse noch einige Worte über die alte Frage, in welcher Form sich das Fett in der Milch findet und von welcher Natur die viel umstrittenen Haptogenmembranen sind, welche die Fettkügelchen umgeben. Dieser Streit nimmt von den Beobachtungen *Aschersons* aus dem Jahre 1840 seinen Ausgangspunkt und ist auch heutigen Tages noch nicht erledigt. Während der Physiker *Quincke* die Ansicht ausgesprochen hatte, daß die Hüllen der Fettkügelchen einfach aus einer durch Oberflächenspannung rings um die Fettkügelchen verdichteten Eiweißschicht bestehen, sind *V. Storch* und viele andere Beobachter nach ihm, (so neuerdings *W. Völtz*[2]) und *H. Bauer*[3]), für eine schleimige, bzw. feste Beschaffenheit der Haptogenmembran eingetreten, welche vielfach mit dem Stroma der roten Blutkörperchen verglichen worden ist. *Völtz* weist mit Nachdruck auf die Tatsache hin, daß, wenn durch eine Wassersäule gestiegene Milchkügelchen von der Wasseroberfläche abgeschöpft und zentrifugiert wurden, es regelmäßig in kurzer Zeit gelang, die Hüllen der Milchkügelchen zum weitaus größten Teil herunter zu zentrifugieren, derart, daß sich dieselben als feste (nicht schleimige) Substanz am Boden ansammelten; wurde das Fett im Soxhletapparate entfernt, so blieben die Haptogenmembranen zurück. Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich die isolierten

1) F. Röhmann (Breslau), Hofmeisters Beitr. **5**, 110 (1904).

2) W. Völtz (Zootechn. Institut, landw. Hochschule, Berlin), Pflügers Arch. **102**, 373 (1904). Handb. d. Biochem. **3**[I], 394 (1910).

3) H. Bauer (Inst. f. Molkereiwesen, Hochschule f. Bodenkultur, Wien), Biochem. Zeitschr. **32**, 362 (1911).

Hüllen von höchst unregelmäßiger Beschaffenheit. Die Analyse und Hydrolyse derselben (— es gelang aus je einem Liter Milch einige Dezigramme davon abzutrennen —) ergab, daß sie sehr viel Asche neben Eiweiß enthalten und nicht nur aus Kasein, sondern auch aus Kalksalzen von Fettsäuren u. dgl. bestehen[1]). Alles dies beweist aber meines Erachtens nicht, daß es sich um organisierte, in der Milch präformierte Gebilde handelt. Ich könnte mir ganz gut vorstellen, daß eine durch Oberflächenspannung um ein Fettkügelchen herum verdichtete Eiweißschicht gerade durch die Abtrennungsprozeduren (z. B. Aufsteigen durch eine Wasserschicht, Zentrifugieren) noch weiter verdichtet wird, derart, daß sie sich zu einem festen, abtrennbaren Gebilde aggregiert. Daß es in der adsorbierten Oberflächenschicht einer kolloidalen Lösung zu Koagulationserscheinungen kommen kann, ist wiederholt und speziell von *Kreidl* und *Lenk*[2]) auch für die Milch betont worden.

Die Letztgenannten haben auch einen sehr einfachen Versuch angegeben, der, wie ich glaube, ganz entschieden gegen die organisierte Natur der Haptogenmembranen spricht. Bekanntlich basiert die Haptogenmembrantheorie auf der Tatsache, daß sich das Fett aus der Kuhmilch mit Äther nicht ausschütteln läßt und daß dies erst nach Zusatz von Kalilauge möglich wird; und zwar hat man dies so gedeutet, daß die Kalilauge die »Membran«, welche das Fettkügelchen einschließt und vor dem Zutritte des Äthers behütet, auflöst. Nun haben *Kreidl* und *Lenk*[3]) gefunden, daß ein auf Löschkarton aufgetragener Milchtropfen sich infolge Kapillaradsorption in drei konzentrische Schichten trennen läßt: in der zentralen Zone bleibt das suspendierte Fett zurück, in der mittleren Zone das unecht gelöste Kasein, während Wasser und echt gelöste Stoffe, wie der Zucker, am weitesten wandern und sich in dem äußersten Ringe finden. Handelt es sich um eine fettreiche Milch, so bleibt in der Mitte

1) E. Abderhalden und W. Völtz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 13 (1909). Bredenberg (Labor. N. Zuntz), Abhandl. d. Agrikulturwissenschaftl. Ges. in Finnland, H. 4, Helsingfors 1912; refer. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1912**, Nr. 2011.

2) A. Kreidl und E. Lenk (Wien), Pflügers Arch. **141**, 558 (1911).

3) l. c. S. 543—549.

eine voluminöse Masse von butterartiger Beschaffenheit zurück, welche sich nunmehr (— und darauf kommt es mir an —) in Äther glatt löslich erweist. Dieser Befund scheint mir mit der Annahme einer organisierten Natur der »Milchstromen« oder »Haptogenmembranen« durchaus unvereinbar zu sein. Wir können uns doch unmöglich vorstellen, daß dieselben durch Verteilung der Milch im Löschpapier etwa von den einzelnen Fettkügelchen »abgezogen« werden. — Tatsächlich scheint die Sache so zu liegen, daß die Unlöslichkeit des Milchfettes im Äther mit der Anwesenheit ultramikroskopischer Kaseinteilchen in der Milch zusammenhängt. Nach *R. Liesegang* soll erst der Zusatz von Äther, der die Kaseinemulsion fällt, die Membranbildung künstlich hervorrufen. Setzt man Kalilauge zu, so findet der Äther keine Kaseinemulsion, sondern eine Kaseinlösung vor, kann also keine Membran mehr erzeugen. Die längst bekannte Tatsache, daß das Fett der Frauenmilch (zum Unterschiede von dem der Kuhmilch) direkt in Äther löslich ist, beruht (nach *Kreidl* und *Lenk*)[1]) darauf, daß das Kasein in der Frauenmilch nicht in Form ultramikroskopisch sichtbarer Teilchen, vielmehr in Lösung vorhanden ist.

1) A. Kreidl und E. Lenk (Verhandl. d. morpholog. physiol. Ges., Wien), Zentralbl. f. Physiol. **25**, Nr. 12 (1911).

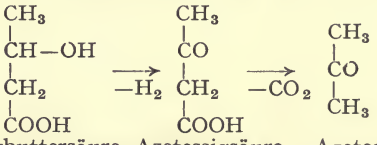
XLIII. Vorlesung.

Azetonkörper.

Azetonkörper.

Wenn ich im unmittelbaren Anschlusse an die Lehre vom Fettstoffwechsel Ihre Aufmerksamkeit auf die »Azetonkörper« hinlenke, so geschieht es deswegen, weil diese geheimnisvollen Substanzen, welche man in scheinbar regelloser Weise, bald hier, bald dort auf der flutenden Oberfläche des Stoffwechsels zum Vorschein kommen sieht und welche man früher zu jeder einzelnen der Hauptgruppen von Nährstoffen in Beziehung bringen wollte, dem gegenwärtigen Stande des Wissens entsprechend zum mindesten in erster Linie als Abbauprodukte des Fettes gelten müssen.

Unter Azetonkörpern versteht man bekanntlich die β-Oxybuttersäure, die Azetessigsäure und das Azeton, deren gegenseitiger chemischer Zusammenhang durch das Schema



β-Oxybuttersäure Azetessigsäure Azeton

charakterisiert erscheint und welche sich unter gewissen pathologischen Bedingungen, vor allem aber beim Coma diabeticum, im Organismus anhäufen.

Ohne auf die historische Entwicklung der Lehre von den Azetonkörpern eingehen zu wollen, möchte ich Ihnen zunächst die Gründe kurz vor Augen führen, welche uns veranlassen, einen Zusammenhang der Azetonkörper mit dem Abbau hoher Fettsäuren im Organismus[1]) anzunehmen.

1) **Literatur über die Beziehung der Azetonkörper zum Fettzerfall im Organismus:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw.

Beziehung der Azetonkörperbildung zum Körper- und Nahrungsfette.

Da wäre zunächst die Tatsache zu erwähnen, daß man einen Parallelismus zwischen der Azetonkörperausscheidung und der Einschmelzung von Körpereiweiß, (gemessen an der Stickstoffausscheidung), vermißt, dagegen einen Parallelismus zur Einschmelzung des Körperfettes beim Hunger, beim Diabetes, beim Karzinom, bei der Phosphorvergiftung und bei anderen pathologischen Zuständen bemerkt hat. So hat z. B. *Brugsch* bei einem Hungerkünstler, der trotz seines wenig nahrhaften Berufes über ein stattliches Fettpolster verfügte, reichliche Ausscheidung von Azetonkörpern beobachtet, während bei einer Frau in extremster Inanition, die keine sichtbare Spur von Körperfett mehr besaß, auch keine »Azidose« bemerkbar war[1]). Die auffallende Hemmungswirkung, welche die Zufuhr von Kohlehydraten in Bezug auf die Azetonkörperausscheidung ausübt, findet in der Einschränkung des Zerfalles von Körperfett seine natürliche Erklärung. *Magnus-Levy* beobachtete in einem Falle von Coma diabeticum die Ausscheidung einer so gewaltigen Menge von Azetonkörpern, (mehr als $^1/_3$ Kilo, auf Oxybuttersäure umgerechnet, innerhalb 3 Tagen), daß selbst, wenn der gesamte Kohlenstoff des gleichzeitig zerfallenden Eiweißes in Oxybuttersäure umgewandelt worden wäre, (was natürlich ausgeschlossen ist), derselbe nicht ausgereicht hätte. Schon diese Beobachtung allein läßt kaum eine andere Deutung zu, als daß die Azetonkörper dem Fette entstammen[2]).

Eine weitere, für uns beachtenswerte Tatsache ist die, daß sich oft die pathologische Azetonkörperausscheidung mit einer hochgradigen Lipämie als Ausdruck einer Mobilisierung von Depotfett vergesellschaftet. Ich habe schon früher erwähnt, daß das Blut beim Coma diabeticum so fettreich sein kann, daß sein Aussehen dem einer Milchschokolade gleicht.

Es liegen eine Reihe von Beobachtungen über eine Vermehrung der Azetonkörperausscheidung nach Aufnahme

II. Aufl. **1**, 184—188 (1906). A. Magnus-Levy und L. F. Mayer, Handb. d. Biochem. **4**, 483—484 (1909). O. Porges, Ergebn. d. Physiol. **10**, 8—11 (1910). C. Oppenheimer und L. Pincussohn, Handb. d. Biochem. **4**, 697—702 (1911).

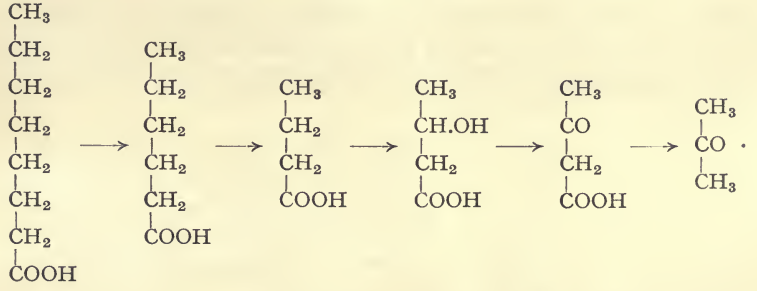
1) Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. **1**, 426 (1905).

2) A. Magnus-Levy l. c. S. 184.

von Nahrungsfett vor[1]). Daß dieser Zusammenhang sich nicht in eklatanterer Weise kundgibt, liegt, meine ich, an dem Umstande, daß man durch eine Mehrzufuhr von Fett einen Mehrverbrauch desselben eben nicht stets erzwingen kann, da der Fettüberschuß meist einfach deponiert wird.

Ich habe bereits zweimal im Verlaufe dieser Vorlesungen (Vorl. XLI, S. 385 und Vorl. XLII, S. 419) Gelegenheit gehabt, Ihre Aufmerksamkeit auf die wichtigen Befunde von *F. Knoop* und von *G. Embden* zu lenken, aus denen (— wie ich glaube mit großer Wahrscheinlichkeit —), hervorgeht, daß der Abbau der normalen Fettsäuren durch paarweisen Verlust je zweier Kohlenstoffatome vom Karboxylende her erfolgt. Wir haben bereits gesehen, daß die Vorstellung, daß man von den hohen Fettsäuren aus, unter stetiger Kürzung der Kohlenstoffkette, schließlich zur Buttersäure, von diesen zur Oxybuttersäure und von dieser weiterhin zur Azetessigsäure und zum Azeton gelangt, keinen Schwierigkeiten begegnet:

Entstehung der Azetonkörper aus niederen Fettsäuren mit gerader Kette.



Es ist nun eine sehr bemerkenswerte, durch viele Beobachtungen[2]) an diabetischen Menschen und Tieren sichergestellte

1) Geelmuyden; L. Schwarz; E. P. Joslin (Harvard Univ. Boston); Journ. of med. Research **12**, 433, zit. n. Biochem. Zentralbl. **3**, Nr. 828 (1904). E. Allard (Klin. Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **57**, 1, (1907). F. Steinitz, Zentralbl. f. innere Med. **25**, 81 (1904). G. Forßner (Stockholm), Skandin. Arch. **23**, 305 (1910); vergl. dort die ältere Literatur.

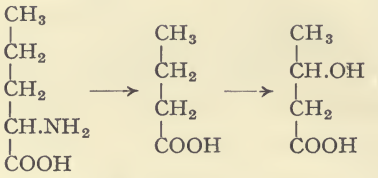
2) Geelmuyden, Rumpf, L. Schwarz, Löb, Strauß und Philippsohn; vergl. Magnus-Levy l. c. S. 185. L. Schwarz (Prag), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **76**, 233 (1903). J. Bär und L. Blum (Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **55**, 89 (1906); **59**, 321 (1908); **62**, 129 (1910).

Tatsache, daß die Zufuhr von Buttersäure (C_4) und Kapronsäure (C_6) die Azetonkörperausscheidung wesentlich steigert und zwar in höherem Maße, als die Zufuhr der hohen Fettsäuren. Auch sahen *A. Löwy* und *R. Ehrmann* bei Buttersäurevergiftung ein tiefes und langdauerndes Coma zustandekommen, während bei der Vergiftung mit Isobuttersäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH{-}COOH$, (deren verzweigte Kette nicht in β-Oxybuttersäure überzugehen vermag), nichts dergleichen zu bemerken war[1]).

C. von Noorden empfiehlt, die Butter zum Zwecke der Ernährung von Zuckerkranken gründlich mit Wasser durchzukneten, um die Buttersäure daraus zu entfernen.

In bester Übereinstimmung mit obiger Auffassung des Fettsäureabbaues steht die Tatsache, daß nur die normalen Fettsäuren mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen Azetonkörperbildner sind, wie *Embden* beim Leberdurchblutungsversuche, *Bär* und *Blum* beim Diabetiker gefunden haben (s. o. S. 385—386).

Da α-Aminosäuren beim Abbau zunächst um ein Glied gekürzt werden, ist es leicht verständlich, warum die α-Aminovaleriansäure, (aber weder die α-Aminobuttersäure noch die normale α-Aminokapronsäure), den Azetonbildnern zugezählt werden kann[2]):



Möglichkeit des Zerfalles langer Fettsäureketten in kurze Stücke.

Der vorhin angeführte Modus der Bildung von Oxybuttersäure aus hohen Fettsäuren bedeutet eine Möglichkeit dieses Zusammenhanges, aber durchaus nicht die einzige. Es wird behauptet, daß beim schweren Diabetes unter Umständen eine größere Anzahl von Oxybuttersäuremolekülen, als der Anzahl zerfallender Fettsäuremoleküle entspricht, ausgeschieden wird. Nun ist es ja

1) A. Löwy, Berliner Physiol. Ges., 16. Dezember 1910. A. Löwy mit R. Ehrmann und P. Esser, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 496, 500, 502 (1911).

2) G. Embden und A. Marx, Hofmeisters Zeitschr. **11**, 318 (1908). J. Bär und L. Blum l. c.

tatsächlich sehr schwer, wenn überhaupt möglich, die Zahl der letzteren auf rechnerischem Wege beim Stoffwechselversuche richtig zu bewerten. Sollte sich dies aber doch so verhalten, so würde es so viel heißen, als daß die lange Fettsäurekette nicht erst schrittweise gekürzt wird, bis sie auf die Länge von 4 C zusammengeschmolzen und zu Buttersäure umgestaltet worden ist; man müßte vielmehr annehmen, daß die Fettsäurekette von vornherein in mehrere Stücke zerreißt, von denen jedes einzelne in Oxybuttersäure übergeht[1]). *Ernst Friedmann*[2]) hat im Laboratorium *F. Hofmeisters* gefunden, daß (von einer Anzahl daraufhin untersuchter Substanzen mit zweigliederiger Kohlenstoffkette) nur der Azetaldehyd bei der Leberdurchblutung zu Azetessigsäure synthetisiert wurde. Da zwei Moleküle Azetaldehyd sich sehr leicht zu Aldol kondensieren, dieser aber beim Durchblutungsversuche in Azetessigsäure überzugehen vermag, liegt es nahe, (in Anlehnung an Vorstellungen von *Magnus-Levy*[3]) und *Spiro*), diese Reaktionskette in die Formeln zu kleiden:

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3.COH} + \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3.COH} = \underset{\text{Aldol}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COH}$$

$$\underset{\text{Aldol}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COH} + O = \underset{\beta\text{-Oxybuttersäure.}}{CH_3.CH.OH.CH_2.COOH}$$

Man könnte sich auch etwa vorstellen, daß die Fettsäureketten von vornherein in Glieder mit nur zwei Kohlenstoffatomen zerreißen, welche dann auf dem Wege des Azetaldehyds zu β-Oxybuttersäure synthetisiert werden.

Auch Äthylalkohol kann bei der künstlichen Durchströmung der Leber (anscheinend auf dem Wege über den Azetaldehyd) Azetessigsäure liefern[4]).

---

1) A. Magnus-Levy, Arch. f. exper. Pathol, **45**, 433 (1901).

2) E. Friedmann (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. **11**, 202 (1908).

3) A. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Leipzig, F. C. W. Vogel 1899, S. 78.

4) N. Masuda (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. **45**, 140 (1912). Von anderer Seite her wird der Alkohol den antiketogenen Substanzen zugezählt, wie denn auch andere Substanzen, wie z. B. die Weinsäure und Glyzerinaldehyd, je nach den Versuchsbedingungen

Ist die β-Oxybuttersäure ein Produkt des normalen Stoffwechsels?

Eine weitere wichtige Frage, welche vorderhand für offen gelten muß, ist die, ob die β-Oxybuttersäure überhaupt als ein Produkt des normalen oder nur als ein solches des pathologischen Fettstoffwechsels zu gelten habe. Bereits mein früh verstorbener Freund *Leo Schwarz*, der sich durch seine Diabetesforschungen in der Wissenschaft ein dauerndes Andenken gesichert hat, war sich darüber im Klaren, daß einverleibte β-Oxybuttersäure vom Diabetiker schwerer umgesetzt wird, als vom normalen Menschen, (während einverleibtes Azeton sowohl für den diabetischen, als auch für den normalen Organismus schwer angreifbar erscheint). Es ist demnach für das Azeton kaum denkbar, daß es im normalen Stoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, da es sonst auch normalerweise zum Vorscheine kommen müßte. Dagegen läßt sich für die β-Oxybuttersäure die Möglichkeit nicht ausschließen, daß sie ein intermediäres Produkt des physiologischen Stoffwechsels sei. Angenommen nun, daß dies tatsächlich der Fall ist, kann eine vermehrte Ausscheidung derselben unter pathologischen Bedingungen durch eine verminderte Zerstörung derselben bedingt sein. Immerhin könnte es sich aber auch unter pathologischen Verhältnissen um eine vermehrte Bildung der Azetonkörper handeln. *Embden* fand beim Durchblutungsversuche, daß die Leber pankreasdiabetischer Hunde eine Änderung ihrer normalen azetessigsäurebildenden Funktion im Sinne einer gewaltigen Steigerung derselben erleidet[1]); da er weiterhin fand, daß die Fähigkeit der lebensfrischen Leber, Azetessigsäure zum Verschwinden zu bringen, beim pankreaslosen Hunde der Norm gegenüber nicht vermindert ist, vermutet er, daß die vermehrte Ausscheidung der Azetonkörper im diabetischen Organismus nicht durch einen verminderten Abbau, sondern vielmehr durch eine vermehrte Bildung derselben bedingt sei. Doch kann dieses Resultat schon deswegen nicht als ein definitives gelten, als es ja nicht erwiesen ist, daß die im Organbreiversuche

---

eine Quelle der Azetonkörper bilden, oder antiketogen wirken können; (vergl. G. Embden und K. Ohta, Biochem. Zeitschr. **45**, 170 (1912). R. T. Woodyatt, Journ. Amer. Med. Assoc. **55**, 2109, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 818 (1912).

1) C. Embden und L. Lattes, Hofmeisters Beitr. **11**, 327 (1908).

beobachtete Azetessigsäureabnahme dem vitalen Azetessigsäureabbau entspricht[1]).

Ableitung der Azetonkörper aus Verbindungen mit verzweigten und zyklischen Ketten.

Bisher war nur von der Beziehung der Azetonkörper zu normalen Fettsäuren die Rede. Man hat jedoch die Azetonkörper auch auf Verbindungen mit verzweigten und zyklischen Kernen, wie das Leucin, das Tyrosin und Phenylalanin zurückgeleitet und daran die Frage geknüpft, ob auch diese Bruchstücke des Eiweißmoleküles eine Quelle der Azetonkörper im Organismus werden können. Ich werde es versuchen, Ihnen den gegenwärtigen Stand des Problemes, das dank den Untersuchungen von *Embden*[2]) *Baer* und *Blum*[3]), *Borchhardt* und *Lange*[4]), *Friedmann*[5]) und anderen Autoren[6]) wesentliche Klärung erfahren hat, so gut ich es verstehe, auseinanderzusetzen und ich richte gleichzeitig die Bitte an Sie, mir jetzt Ihre besondere Aufmerksamkeit schenken und sich nicht verwirren lassen zu wollen.

Die Sache liegt so, daß das Leucin als befähigt erkannt worden ist, im Organismus als Quelle von Azetonkörpern zu dienen. So lange man nur wußte, daß es bei Durchleitung durch die Leber Azeton zu liefern vermag, konnte man daran denken, daß dieses dadurch entsteht, daß der Leucinkern neben der Verzweigungsstelle entzweireißt und daß ein Sauerstoffatom an dieser Stelle eintritt:

---

1) G. Embden und L. Michaud, Hofmeisters Beitr. **11**, 331 (1908) und Biochem. Zeitschr. **13**, 262 (1908); vergl. auch: E. Allard (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. **59**, 380 (1908).

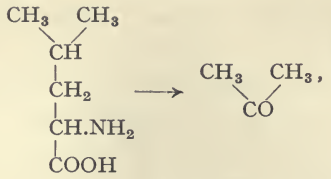
2) G. Embden mit Almagia, Kalberlah, Marx, Salomon, Schmidt, Engel, Wirth und Sachs, Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906); **11**, 323, 847 (1908); Biochem. Zeitschr. **27**, 20, 27 (1910).

3) J. Bär und L. Blum l. c.

4) Borchhardt und Lange (Klin. Weintraud), Hofmeisters Beitr. **9**, 116 (1907).

5) E. Friedmann (Berlin), Hofmeisters Beitr. **11**, 365, 371 (1908).

6) A. Baumgartner und H. Popper (Labor. E. Freund, Wien), Zentralbl. f. Physiol. **20**, Nr. 12 (1906). G. Forßner, (Stockholm), Skandin. Arch. f. Physiol. **25**, 338 (1911). E. M. Fittipaldi, Neapel, Zentralbl. f. Stoffw. **5**, 161 (1910); vergl. auch die Literatur: O. Porges, Ergebn. d. Physiol. **10**, 17ff. (1910).



gerade so, wie man sich die Azetonbildung bei der Oxydation von Eiweißkörpern mit Wasserstoffsuperoxyd vorstellt (Bd. I, S. 23). Diese Auffassung hat sich aber als unhaltbar erwiesen, nachdem man erkannt hatte, daß die Azetessigsäure auch in diesem Falle die Vorstufe des Azetons bildet. Es hat sich nun herausgestellt, daß auch das

Isoamylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH-CH_2-CH_2.NH_2$, der

Isovaleraldehyd $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH-CH_2-COH$ und die

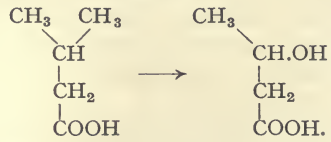
Isovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH-CH_2-COOH$ im Organismus die Bildung von Azetonkörpern herbeiführen könne, ebenso wie auch die

Äthylbuttersäure $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH-CH_2-COOH$, die

β-Oxyisovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C(OH)-CH_2-COOH$, die

Dimethylakrylsäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C=CH-COOH$, und die

Krotonsäure $CH_3-CH=CH-COOH$. In den erstgenannten Fällen könnte man sich den Sachverhalt derart zurecht legen, daß eine der Alkylgruppen oberhalb der Verzweigungsstelle abgeworfen und durch ein Hydroxyl ersetzt wird:



Diese Erklärungsmöglichkeit versagt jedoch, sofern man ihr nicht Gewalt antun will, bei der α-Methylbuttersäure $CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-COOH$, aus der ja analogerweise die α-Oxybuttersäure entstehen sollte. Vor allem aber existiert gar keine Möglichkeit, auf diesem Wege die Tatsache zu erklären, daß ein drei-

gliedriger Komplex, wie das Glyzerin[1]), und daß gewisse Benzolderivate, deren Ring im Tierkörper zerstörbar ist, wie das Phenylalanin $C_6H_5—CH_2—CH.NH_2—COOH$ und Tyrosin $C_6H_4{}^{OH}{}_{—CH_2—CH.NH_2—COOH}$ den Azetonbildnern beigezählt werden müssen. Und da man die Bildung der Azetonkörper aus diesen letzteren wohl nur auf dem Wege der Synthese aus Komplexen, die aus einigen wenigen Kohlenstoffatomen bestehen, begreifen kann, muß man sich fragen, ob nicht auch für die Entstehung der β-Oxybuttersäure aus normalen hohen Fettsäuren etwa dem Erklärungsmodus *E. Friedmanns* der Vorzug zu geben wäre, der, wie ich glaube, auch mit den Beobachtungen *Embdens* über den Gegensatz zwischen Säuren mit gerader und ungerader Kohlenstoffzahl in Einklang gebracht werden könnte. Es ist aber ebensogut möglich, daß die Entstehung der β-Oxybuttersäure im Organismus sich in verschiedener Weise vollzieht und daß man z. B. von der Stearinsäure aus auf dem Wege einer »paarweisen Kürzung der Kette«, vom Tyrosin aus aber auf dem Wege der Synthese aus Zweikohlenstoffkomplexen zu ihr gelangt.

Kohlehydratkarenz und Azidose.

In welcher Beziehung steht nun das Auftreten der Azetonkörper zum Umsatze der Kohlehydrate im Organismus? Ich habe die ausgesprochene »antiketogene« Wirkung der Kohlehydrate bereits erwähnt und Ihnen gesagt, daß dieselbe in der Hemmung des Fettzerfalles durch das dem Organismus zugeführte Brennmaterial eine ausreichende Erklärung findet. Dieselbe macht, wie ich glaube, alle anderen komplizierten Theorien ganz überflüssig, so insbesondere auch diejenige von *Geelmuyden*, der zuerst die Meinung vertreten hatte, daß Kohlehydrate und Azetonkörper sich synthetisch zu einer Verbindung paaren, die für die weitere Umsetzung der Azetonkörper notwendig ist und dann zeigen wollte, daß Azetonkörper im Organismus in Kohlehydrat überführbar sind und eine Durchgangsstufe bei der angeblichen Umwandlung von Fett in Kohlehydrat darstellen. Tatsächlich liegt es meines Erachtens viel näher, die Beobachtung, daß subkutane Injektion

1) F. Reach (Labor. A. Durig, Wien), Biochem. Zeitschr. **14**, 279 (1908).

von Azetessigsäure oder β-Oxybuttersäure bei phloridzinvergifteten Tieren die Zuckerausscheidung im Harne steigert, mit einer toxischen Erhöhung des Eiweißzerfalles zu erklären, als, wie dies *Geelmuyden* tut, eine Zuckersynthese aus den Azetonkörpern anzunehmen[1]).

Nach *J. Bär* hat beim normalen, an gemischte Kost gewöhnten Menschen sowie beim Affen, schon die einfache Entziehung der Kohlehydrate eine Azidose, d. h. die Ausscheidung von Azeton, Azetessigsäure und Oxybuttersäure gleichzeitig mit einer vermehrten Elimination von Ammoniak zur Folge. Beim Hunde, der Ziege, dem Schweine wird nicht durch einfache Kohlehydratkarenz, wohl aber durch Kombination von Phloridzinvergiftung und Hunger Azidose hervorgerufen[2]).

Coma diabeticum.

Bekanntlich ist das Coma diabeticum[3]), jener Symptomenkomplex, der schon vor vielen Jahren von *Kußmaul* klar beschrieben worden ist, insbesondere dank den Forschungen *Stadelmanns* und der *Naunyn*schen Schule als Säurevergiftung, verursacht durch eine Anhäufung der Azetonkörper, erkannt worden. *Magnus-Levy*[4]) der an diesen Forschungen wesentlichen Anteil genommen hat, stellt fest, daß die Oxybuttersäure in allen schweren Fällen von Diabetes auch außerhalb des Comas in sehr großen Mengen (20 bis 30 g. am Tage) im Harne erscheint. Im Coma kommt es zu einer abnormen Erhöhung der Bildung dieser Säure, beziehungsweise zu einer Verminderung ihrer Verbrennung. Im Harne können dann enorme Mengen davon (bis 160 g. an einem Tage) erscheinen; im Körper von an Coma verstorbener Patienten können sich 100 bis 200 g. der Säure angehäuft finden. Das Coma ist als eine Säureintoxikation aufzufassen, in der, wie es scheint, alle Teilerscheinungen direkt oder indirekt von der Säureanhäufung abhängig sind. Da der Alkalivorrat, den der Körper zur Neutralisation der ihn überschwemmenden Säuren

---

1) H. Ch. Geelmuyden (Christiania), Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 128 (1904), **73**, 176 (1911).

2) J. Bär (med. Klinik, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **54**, 153 (1905).

3) **Literatur über Azetonkörper beim Coma diabeticum:** C. von Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., II. Aufl. **2**, 69—86 (1907).

4) A. Magnus-Levy, l. c. Arch. f. exper. Pathol. **41** und **45**.

in fertigem Zustande bereit hält, kein sehr großer ist, wird weitaus der größte Teil der Säuren (Oxybuttersäure, Azetessigsäure) durch Ammoniak neutralisiert, welches infolgedessen der Harnstoffbildung entzogen wird; daher gibt in solchen Fällen die Ammoniakausscheidung im Harne einen annähernd richtigen Maßstab für die Säureausscheidung[1]).

Die Oxybuttersäure, als deren Bildungsstätte man sicherlich die Leber und auch die Muskeln, vielleicht aber auch andere Organe ansehen kann[2]), führt beim Coma, wie aus den Beobachtungen von *Minkowski*, *Fr. Kraus* u. a. hervorgeht, eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz und des Gehaltes des Blutes an fest gebundener Kohlensäure herbei. Es ist daher durchaus logisch, daß man dem Coma, das nach dem Urteile von *Frerichs* für das Leben der Diabetiker (neben der Lungenphthise) die schwerste Gefahr bedeutet, durch eine prophylaktische Alkalibehandlung zu begegnen trachtet. *Umber* ist der Meinung, daß dort, wo bei einem Diabetiker das dauernde Auftreten der Azetessigsäure im Harne durch die Eisenchloridreaktion nachweisbar ist, man täglich soviel Alkali verabfolgen soll, daß der Harn amphoter reagiert. »Dazu bedarf es oft nicht unbeträchtlicher Mengen, die manchmal kaum mehr von den Kranken bewältigt werden ..... 15 bis 100, ja bis 200 g Natrium bicarbonicum und mehr am Tage können nötig werden, um das erstrebte Ziel zu erreichen ..... Von intravenösen Alkaligaben (gewöhnlich in Form 3—4 prozentiger Sodalösung appliziert) habe ich nie mehr Erfolg gesehen, als von subkutanen Eingießungen isotonischer Kochsalzlösung; ich habe deshalb erstere, gleichwie *Naunyn*, längst aufgegeben. Es ist keine Frage, daß es durch die Alkalitherapie gelingt, schwere Fälle von Diabetes trotz jahrelanger Azidosis zu halten, was ohne die Alkalitherapie ein Ding der Unmöglichkeit wäre. Wenn freilich das Coma beim Erwachsenen voll ausgebrochen ist, ist meistens alle Mühe, es aufzuhalten, eine vergeb-

Alkalibehandlung des Comas.

1) A. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum, Leipzig, J. C. W. Vogel 1899, S. 83.

2) G. Embden und L. Lattes (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **11**, 327 (1908). H. Ch. Gellmuyden (Christiania), Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 253 (1909).

liche; nur bei Kindern können hier und da therapeutische Erfolge geschehen[1]«.

In Bezug auf die Infusionen äußert sich immerhin *C. von Noorden*[2]) auf Grund seiner reichen Erfahrungen dahin, daß Jedem, der einmal den wunderbaren Erfolg gesehen hat, den die Infusion von Sodalösung auf einen comatösen Diabetiker ausübt, die Wirksamkeit der Alkalibehandlung zur Gewißheit wird. Oft sehe man während der Infusion den Patienten aus tiefstem Coma aufwachen. Kein anderes Mittel habe die gleiche Wirkung.

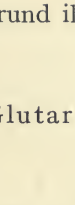
In Hinblick auf die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate wird man in jenen Fällen, wo im Gefolge der Kohlehydratentziehung die Azidose ansteigt, versuchen müssen, Kohlehydrate in einer für den Diabetiker zweckmäßigen Form zu reichen. Nach *Umber*s Ansicht sind gerade solche Fälle die Domäne der *Noorden*schen Haferkur, durch die es nicht selten gelingt, die Toleranz wieder zu heben und die drohende Gefahr des Comas abzuwenden[3]).

Antiketogene Substanzen.

Ebenso wie Kohlehydrate wirken auch andere im Organismus leicht verbrennliche Substanzen antiketogen. Auch im Leberdurchblutungsversuche vermag nach *Embden* der Zusatz leicht verbrennlicher Substanzen zur Durchströmungsflüssigkeit die Azetonkörperbildung zu hemmen. So kann man z. B. die Azetessigsäurebildung aus Kapronsäure verhindern, indem man der Leber Valeriansäure, (welche wegen der ungeraden Zahl ihrer Kohlenstoffatome keine Quelle der Azetonkörper ist), zuführt[4]). Es ist begreiflich, daß Substanzen der verschiedensten Art, (wie Xylose, Glukonsäure, Mannit, Glyzerin, Alkohol, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Zitronensäure, Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure), welche im Organismus leicht der Verbrennung anheimfallen, unter Umständen, antiketogen wirken können[5]). Eine besonders intensive antiketogene Wirkung

1) F. Umber, Lehrb. d. Ernährung u. d. Stoffwechselkr. S. 231 (1909).
2) C. von Noorden l. c. S. 85.
3) F. Umber l. c. S. 229.
4) G. Embden und S. Wirth, Biochem. Zeitschr. **27**, 1 (1910).
5) Vergl. die **Literatur**: A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 184 (1906). G. Satta (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **6**, 376 (1905). J. Bär und L. Blum (Straßburg), Hofmeisters Beitr. **10**, 90 (1907), **11**, 101 (1908) Arch. f. exper. Pathol. **65**, 1 (1911). O. Neubauer, Münchener Med. Wochenschr. **1906**, 791.

ist jedoch von *J. Bär* und *L. Blum* (auf Grund ihrer Beobachtungen über den Phloridzindiabetes) der Glutarsäure



zugeschrieben worden, und zwar soll die Wirkung um so ausgesprochener sein, je hochgradiger die Zuckerausscheidung und je schwerer die Stoffwechselstörung ist, die in der Azidose zum Ausdrucke gelangt. Bei starker Azidose und hoher Zuckerausscheidung nach großen Phloridzindosen ist von den Genannten ein völliger Schwund des Zuckers und der Oxybuttersäure unter starkem Absinken der Stickstoffausscheidung beobachtet worden. Auch den homologen Dikarbonsäuren mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen wird eine analoge, (mit steigender C-Zahl abnehmende), Wirkung zugeschrieben. Es ist nun im höchsten Grade überraschend, daß in jüngster Zeit *A. J. Ringer* bei einer auf Veranlassung von *Graham Lusk* ausgeführten Nachprüfung diese Befunde nicht zu bestätigen vermochte und Mängel in der Versuchsmethodik seiner Vorgänger für deren Resultate verantwortlich macht[1]). Ich glaube aber nicht, daß die mit soviel Sorgfalt gesammelten, zahlreichen Resultate von *Bär* und *Blum* sich so kurzerhand abtun lassen; es scheint mir vielmehr ein Gebot der Objektivität zu sein, jenen Faktoren nachzugehen, durch welche dieser Widerspruch in letzter Linie verursacht wird.

Ammoniakausscheidung und Azidose.

Wie schon erwähnt, gestattet der Ammoniakgehalt des Harnes eine annähernde Schätzung der ausgeschiedenen Oxybuttersäure. Dabei ist aber das Ammoniak, selbst wenn viel davon ausgeschieden wird, nach *C. von Noorden* meist mit nicht mehr als 20—25% am Gesamtstickstoffe des Harnes beteiligt. In einem Falle von Coma diabeticum sind freilich nicht weniger als 45% des Gesamtstickstoffes als Ammoniak angetroffen worden[2]). Es ist aber sicherlich ein sprachlicher Mißbrauch, wenn,

1) A. J. Ringer (Univ. of Pennsylvania), Journ. of biol. Chem. **12**, 223 (1912).

2) C. von Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **2**, 82 (1907); vergl. auch W. Camerer, Zeitschr. f. Biol. **44**, 22 (1903).

wie dies vielfach geschieht, zwei verschiedene Erscheinungen, nämlich vermehrte Ausscheidung der Azetonkörper und des Ammoniaks, die allerdings oft parallel gehen, unter dem Sammelbegriff der »Azidose« gewissermaßen in einen Topf geworfen werden. Sind doch auch Fälle denkbar, wo die vermehrte Ammoniakausscheidung mit ganz anderen Ursachen zusämmenhängt. Daß die Störung der Harnstoffsynthese in der Leber eine solche Ursache sein kann, ist schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt worden. Nach *W. Schlesinger*[1]) soll eine abnorme Steigerung der Fettspaltungsvorgänge im Darme und ein abnorm hoher Kalkverlust durch die Fäces infolge Bildung schwerlöslicher Kalkseifen zu einer Alkaliverarmung und einer kompensatorisch erhöhten Ammoniakausscheidung führen können u. dgl. mehr. Auch eine starke Vermehrung niederer Fettsäuren im Darme bedingt ohne Zweifel eine Alkaliverarmung des Organismus, da die Säuren fast ganz neutralisiert im Kote erscheinen[2]).

Gegenseitige Beziehung der Azetonkörper zu einander.

Meine Erörterung des Azetonkörperproblemes wäre unvollständig, wenn ich es nicht auch versuchen wollte, über die gegenseitige Beziehung der Azetonkörper zu einander ins Klare zu kommen.

Man hat sich diese Beziehung früher etwa so vorgestellt, daß man annahm, die β-Oxybuttersäure gehe im Organismus in Azetessigsäure über, welche dann unter normalen Verhältnissen verbrannt wird, (ohne daß es unter Kohlensäureabspaltung zur Azetonbildung kommt). Man stellte sich nun weiterhin vor, beim schweren Diabetes erfahre diese Umsetzung eine Störung, derart, daß Oxybuttersäure und Azetessigsäure zur Ausscheidung gelangen.

Diese Vorstellung muß, neueren Forschungen entsprechend, modifiziert werden.

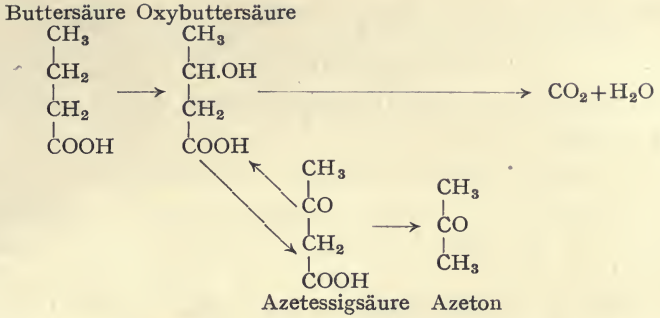
Otto Neubauer[3]) bringt folgendes Schema in Vorschlag:

---

1) W. Schlesinger (Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **54**, 14 (1904).

2) Vergl. auch: A. Schittenhelm und A. Katzenstein (Göttingen), Zeitschr. f. exper. Pathol. **2**, 542 (1906). L. F. Meyer und L. Langstein (Berlin), Jahrb. f. Kinderheilk. **63**, 30 (1906).

3) O. Neubauer, 27. Intern. Kongr. Wiesbaden 1910, 566.



Demzufolge wäre die Oxybuttersäure, nicht aber die Azetessigsäure, ein normales intermediäres Stoffwechselprodukt. Beim Gesunden würde die Oxydation der Oxybuttersäure zu Kohlensäure und Wasser erfolgen, ohne daß dabei Azetessigsäure als Zwischenprodukt auftritt; bei Hemmung des normalen Abbaues der Oxybuttersäure jedoch würde ein falscher Weg eingeschlagen: Oxydation zu Azetessigsäure und weiterhin Azetonbildung unter Abspaltung von Kohlensäure. Man kann so begreifen, warum beim Gesunden (im Gegensatze zum Diabetiker) auch große Oxybuttersäuremengen nicht zur Azetessigsäurebildung führen[1]) und warum beim Durchblutungsversuche der normalen Leber (im Gegensatze zur Phloridzinleber) die zerstörten Oxybuttersäuremengen zu der neugebildeten Azetessigsäure in einem absoluten Mißverhältnisse stehen[2]).

Ein Beispiel dafür, daß, wenn die Zeit für eine Wahrheit gekommen ist, dieselbe wie eine reife Frucht vom Baume der Erkenntnis herunterfällt, bildet die Tatsache, daß ungefähr gleichzeitig *E. Friedmann* in Berlin, *O. Neubauer* in München, *H. D. Dakin* in New-York und *L. Blum* in Straßburg sich darüber klar geworden sind, daß der Übergang von Oxybuttersäure in Azetessigsäure ein reversibler Prozeß ist, insoferne der Organismus nicht nur die Erstere zur Letzteren zu oxydieren, sondern auch umgekehrt Azetessigsäure zu Oxybuttersäure zu reduzieren vermag:

---

1) L. Schwarz, Zeehuyzen, Araki u. a.

2) B. O. Przibram (Klinik Fr. Kraus), Zeitschr. f. exper. Pathol. **10** (1912).

$$CH_3.CH(OH).CH_2.COOH \rightleftharpoons CH_3.CO.CH_2.COOH.^{1})$$

In welcher Weise die β-Oxybuttersäure im normalen Organismus verbrennt, ist unbekannt; es wäre denkbar, daß sie zu Essigsäure zerfällt:

$$CH_3—CH(OH)—CH_2—COOH + O = 2CH_3.COOH,$$

doch ist es nicht einmal ganz sichergestellt, daß sie überhaupt verbrennt; es wäre nicht unmöglich, daß die Oxybuttersäure synthetisch weiter verarbeitet wird. Manche Autoren wie *Minkowski* und *von Noorden* haben daran gedacht, daß die Oxybuttersäure vielleicht als ein Zwischenglied zwischen Fett und Zucker aufzufassen sei[2]). Daß für die Anschauung *Geelmuydens*, der die Azetonkörper als Durchgangsstufe bei der angeblichen Zuckerbildung aus Fett hinstellen wollte, vorläufig kein triftiger Grund vorliegt, habe ich bereits erwähnt. Vieles spricht dagegen für die Auffassung, derzufolge die Oxybuttersäure irgend etwas mit der Fettsäuresynthese aus Kohlehydrat zu tun haben könnte. *Embden* gibt in einer seiner letzten Arbeiten der Meinung Ausdruck, daß der Weg vom Zucker vielleicht über die Milchsäure, den Azetaldehyd und die Azetessigsäure zu den Fettsäuren führt. »Der Azetaldehyd bildet, wie *E. Friedmann* zuerst gezeigt hat, in der künstlich durchbluteten Leber Azetessigsäure. Wenn Azetaldehyd, wie es den Anschein hat, ein in größter Menge auftretendes Abbauprodukt der Kohlehydrate ist, so dürfen wir diese Substanz vielleicht, entsprechend den Gedankengängen früherer Autoren, als den Ausgangspunkt der Fettsäuresynthese aus Kohlehydraten betrachten[3])«. Sollte sich dieser Gedankengang als richtig erweisen, so würde den Azetonkörpern eine interessante Beziehung sowohl zum Aufbau als zum Abbau der hohen Fettsäuren zukommen; bildet doch

1) E. Friedmann und Maase (Berlin), Münchener Med. Wochenschr. **1910**, Nr. 34; Biochem. Zeitschr. **27**, 474 (1910). O. Neubauer l. c. L. Blum, Intern. Kongr. 1910, Münchener Med. Wochenschr. **57** (1910). H. D. Dakin (New-York), Journ. of biol. Chem. **8**, 97 (1910). A. J. Wakeman und H. D. Dakin, ibid. 105.

2) Vergl. B. O. Przibram l. c.

3) G. Embden und M. Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. **45**, 202—203 (1912).

der Zusammenhang der Azetonkörper mit dem Fettzerfalle im Organismus die bisher am besten fundierte Seite des ganzen Problems.

Der Umstand, daß in den Geweben enzymatische Katalysatoren nachweisbar sind, welche Oxybuttersäure zu Azetessigsäure zu oxydieren[1]) und diese letztere unter Kohlensäureabspaltung zu Azeton umzuwandeln vermögen[2]), beweist natürlich noch nicht, daß es sich hier um einen physiologischen Vorgang handelt.

Von welchen Faktoren es abhängt, ob die im Stoffwechsel auftretende Azetessigsäure als solche oder aber ob sie als Azeton ausgeschieden wird, vermögen wir heute nicht zu sagen. Nach *Lüthje*[3]) kann vielleicht ein Teil der Azetessigsäure als Alkalisalz durch die Niere ausgeschieden werden, sofern genügende Alkalimengen zur Verfügung stehen, während dieser Anteil sonst als Azeton zum Vorscheine kommt.

Schließlich möchte ich noch einige Worte über die quantitative Bestimmung der Azetonkörper[4]) hinzufügen.

Bestimmung des Azetons und der Azetessigsäure.

Was zunächst die Bestimmung des Azetons betrifft, gebührt dem altbewährten *Messinger-Huppert*schen Verfahren noch immer der erste Rang; dasselbe beruht darauf, daß das Azeton aus dem Harne abdestilliert, durch Umsetzung mit Jodkalium in alkalischer Lösung in Jodoform übergeführt und die zur Jodoformbildung verbrauchte Jodmenge titrimetrisch bestimmt wird. Man kann das Azeton aus dem Destillate auch durch Nitrophenylhydrazin (nach *v. Eckenstein* und *Blancksma*) als hellgelben, kristallinischen Niederschlag abscheiden und zur

1) A. F. Wakeman und H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **6**, 373 (1909).

2) L. Pollak (Inst. R. Paltauf, Wien), Hofmeisters Beitr. **10**, 232 (1907).

3) H. Lüthje (Kiel), Therap. d. Gegenw. **51**, 8 (1910).

4) **Literatur über die quantitative Bestimmung der Azetonkörper:** G. Embden und G. Schmitz, Handb. d. Biochem. **3**, 906—939 (1910). E. Letsche, ibid. **5**, 1, 197—199 (1911). Vergl. auch G. Embden und L. Michaud, Biochem. Zeitschr **13**, 262 (1908); Hofmeisters Beitr. **11**, 332 (1908).

Wägung bringen[1]). Man kann es ferner mit alkalischer Quecksilberzyanidlösung fällen, den Azetonquecksilberniederschlag durch Säure zersetzen und das Quecksilber nach einem (der *Vollhard*schen Silberbestimmungsmethode ganz analogen) Titrationsverfahren bestimmen[2]). Man kann endlich die Anlagerung von Natriumbisulfit an das Azeton zur jodometrischen Bestimmung desselben verwerten, vorausgesetzt, daß man eine sehr lange Reaktionsdauer wählt[3]), während bei kurzdauernden Versuchen die hydrolytische Dissoziation sich derart bemerkbar macht, daß neben der gebundenen schwefligen Säure stets ein großer Bruchteil derselben in freier Form vorhanden ist[4]). Man muß bei der Azetonbestimmung, wenn der Harn gleichzeitig Traubenzucker enthält, besondere Vorsicht üben, da sich beim Erhitzen zuckerhaltiger Lösungen leicht keton- und aldehydartige Substanzen bilden, welche unter Umständen Azeton vortäuschen können[5]).

Die getrennte Bestimmung von Azeton und Azetessigsäure, wie sie einerseits von *Embden* und *Schliep*[6]), andererseits von *Folin*[7]) ausgearbeitet worden ist, beruht darauf, daß in einer Harnportion das vorgebildete Azeton durch vorsichtige Destillation bei sehr geringem Drucke und niederer (35° nicht übersteigender) Temperatur oder durch einen Luftstrom übergetrieben und bestimmt wird. Die Ausführung des *Messinger*schen Verfahrens in einer anderen Portion, event. nach Kochen mit Phosphorsäure, wobei auch die Azetessigsäure Azeton liefert, gibt die Summe von Azeton und Azetessigsäure. *Rowald*[8]) empfiehlt die

1) S. Möller (Klinik v. Leyden), Zeitschr. f. klin. Med. **64**, 207 (1907). W. C. de Graaff, Pharmac. Weekbl. **44**, 555; Jahresber. f. Tierchem. **37**, 356 (1907).

2) H. Scott Wilson (Oxford), Journ. of Physiol. **42**, 444 (1911).

3) A. Jolles, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1306 (1906).

4) J. Mondschein (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **42**, 95—97 (1912).

5) Borchhardt (Wiesbaden), Hofmeisters Beitr. **8**, 62 (1906).

6) L. Schliep (Labor. Embden), Zentralbl. f. Stoffw. Nr. **2**, 250, 289 (1907).

7) O. Folin, Journ. of biol. Chem. **3**, 177 (1907). J. S. Hart, Journ. of biol. Chem. **4**, 473 (1908).

8) J. Rowald, Inaug.-Diss., Gießen (1908).

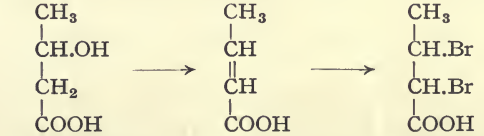
Kombination der Vakuumdestillation nach *Embden* mit der Nitrophenylhydrazinfällung als den gangbarsten Weg zu einer getrennten Bestimmung von Azeton und Azetessigsäure.

Quantitative Bestimmung der Oxybuttersäure.

Zur quantitativen Bestimmung der Oxybuttersäure stehen im wesentlichen vier Wege offen: die polarimetrische Bestimmung, die Überführung in Krotonsäure, in Azetessigsäure und in Azeton.

Die von *Magnus-Levy* ausgearbeitete polarimetrische Methode, welche auf der optischen Aktivität der Oxybuttersäure beruht und welche beim Vorhandensein größerer Mengen gute Resultate liefert, wird unsicher, sobald es sich um kleine Quantitäten handelt, schon darum, weil z. B. auch aus dem normalen Harne linksdrehende Substanzen in den ätherischen Extrakt übergehen können und weil das spezifische Drehungsvermögen der β-Oxybuttersäure kein hohes ist[1]).

Es hat ferner *Darmstädter* eine Methode angegeben, bei der die Oxybuttersäure durch Destillation mit Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in Krotonsäure übergeführt und diese alkalimetrisch bestimmt wird. Diese Methode hat sich jedoch bei den Nachprüfungen[2]) als wenig genau erwiesen; dagegen erhält man anscheinend brauchbare Resultate, wenn man die Krotonsäure nach *Ryffel*[3]) und nach *B. O. Przibram*[4]) nicht alkalimetrisch, sondern auf Grund ihres Bromadditionsvermögens bestimmt:



Oxybuttersäure Krotonsäure Bromadditionsprodukt.

Dabei wird Brom im Überschusse zugegeben; das überschüssige Brom setzt aus zugefügtem Jodkali eine äquivalente Jodmenge in Freiheit, welche mit Hilfe von Thiosulfat titrimetrisch

1) Embden und Schmitz, Geelmuyden, B. O. Przibram, Zeitschr. f. exper. Pathol. **10**, 279 (1912).

2) Embden und Schmitz, B. O. Przibram l. c.

3) Ryffel, Journ. of Physiol. **32**, Proc. Physiol. Soc. LVI, 20. Mai 1905.

4) B. O. Przibram l. c.

ermittelt wird. Es empfiehlt sich, den Harn nicht direkt der Schwefelsäuredestillation zu unterwerfen, vielmehr den mit Ammonsulfat gesättigten, mit Schwefelsäure angesäuerten Harn erst 24 Stunden lang in dem *Lindt*schen Apparate mit Äther zu extrahieren und dann erst den Ätherextrakt weiter zu verarbeiten.

Ein kolorimetrisches Verfahren zur Bestimmung der Oxybuttersäure beruht darauf, daß Oxybuttersäure durch Wasserstoffsuperoxyd in Azetessigsäure übergeführt und diese mit Hülfe der schönen Rotfärbung, welche sie mit Eisenchlorid gibt, auf optischem Wege ermittelt wird[1]). Angesichts der Zersetzlichkeit der Azetessigsäure wird man jedoch diesem Verfahren gegenüber ein Gefühl des Unbehagens nicht unterdrücken können.

Ein vortreffliches Bestimmungsverfahren ist dagegen die Methode von *Schaffer*[2]), welche darauf beruht, daß die oxybuttersäurehaltige Flüssigkeit bei Gegenwart verdünnter Schwefelsäure zum Sieden erhitzt und sodann tropfenweise mit Kaliumbichromatlösung versetzt wird. Dabei zerfällt die Oxybuttersäure nach der Gleichung:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + O = H_2O + \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} = H_2O + CO_2 + \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

über Azetessigsäure in Azeton, Kohlensäure und Wasser; das überdestillierte Azeton wird in Wasser aufgefangen und maßanalytisch nach *Messinger* mit Jod und Thiosulfat bestimmt. *J. Mondschein*[3]), der in meinem Laboratorium ein Verfahren ausgearbeitet hat, welches die quantitative Bestimmung von Oxybuttersäure und Milchsäure nebeneinander ermöglicht (s. u.), konnte sich von der Genauigkeit des *Schaffer*schen Verfahrens ausreichend überzeugen.

Soviel also über die Azetonkörper und ihre physiologische Bedeutung.

---

1) O. F. Black, Journ. of biol. Chem. **5**, 207 (1908).
2) Ph. A. Schaffer, Journ. of biol. Chem. **5**, 211 (1908).
3) J. Mondschein l. c.

XLIV. Vorlesung.

Milchsäure. — Schicksale körperfremder Stoffe im Organismus.

Milchsäure.

Im Anschluß an die Azetonkörper möchte ich nunmehr das für die Auffassung der Stoffwechselvorgänge hochbedeutsame Problem der Milchsäure erörtern. Es ist das eine jener Fragen, die für mich immer einen besonderen Reiz besessen haben, nicht sowohl wegen der Erkenntnisfülle, die gegenwärtig daraus ihren Ursprung nimmt, (— denn diese kann vorderhand nur recht bescheidenen Ansprüchen genügen —), als vielmehr aus der Empfindung heraus, daß wir hier vor dem »Einstiege« eines steilen und mühseligen Kletterweges stehen, der diejenigen, welche seine Schwierigkeiten dereinst zu überwinden imstande sein werden, zu einem weitausgedehnten und noch unbekannten Hochplateau geleiten dürfte.

Quantitative Bestimmung der Milchsäure nach Fürth und Charnass.

Wenn das Milchsäureproblem nicht schneller von der Stelle rücken wollte, so lag dies in erster Linie an dem Umstande, daß es erst seit kurzem gelungen ist, die Schwierigkeiten eines exakten Milchsäurebestimmungsverfahrens zu überwinden. Die älteren Autoren führten ihre Milchsäurebestimmungen in der Regel derart aus, daß sie ihre Extrakte einfach einigemal im Scheidetrichter mit Äther ausschüttelten, sodann aus dem Ätherextrakte das schwerlösliche Zink- bzw. Lithiumsalz der Milchsäure darstellten und zur Wägung brachten. Da nun aber die Milchsäure keineswegs leicht aus Wasser in Äther übergeht, eine quantitative Extraktion vielmehr nur bei langdauernder Behandlung in einem so vervollkommten Apparate, wie es etwa der rotierende *Lindt*sche Extraktionsapparat ist, möglich erscheint, die vorerwähnten Salze aber in ihren Mutterlaugen

überdies nicht etwa ganz unlöslich sind und Verunreinigungen nur durch wiederholtes Umkristallisieren wirklich entfernt werden können, ist es einleuchtend, daß die älteren Milchsäurebestimmungen mit ganz ungeheuren Fehlern behaftet waren und daß die Resultate vielfach unbrauchbar erscheinen.

Nun hatte *Boas* seinerzeit empfohlen, den Nachweis von Milchsäure (z. B. im Magensafte) derart vorzunehmen, daß man die zu prüfende Flüssigkeit mit Braunstein und Schwefelsäure destilliert und den nach der Gleichung

$$\begin{matrix}CH_3\\|\\CH.OH\\|\\COOH\end{matrix} + O = \begin{matrix}CH_3\\|\\CO\\|\\COH\end{matrix} + CO_2 + H_2O$$

entwickelten Azetaldehyd durch Umsetzung mit alkalischer Jodlösung zu Jodoform nachweist. Nachdem nun *E. Jerusalem* in meinem Laboratorium gezeigt hatte, daß sich die Oxydation der Milchsäure in heißer schwefelsaurer Lösung durch Eintropfen von Permanganatlösung den Zwecken einer quantitativen Bestimmung dienstbar machen läßt[1]), habe ich gemeinsam mit *D. Charnass*[2]) ein brauchbares, auf diesem Prinzipe basierendes Verfahren zur quantitativen Milchsäurebestimmung ausgearbeitet. Wir vermochten zu zeigen, daß die oxydative Aldehydabspaltung aus Milchsäure unter Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen, wenn auch nicht vollkommen quantitativ, so doch immerhin derart gleichmäßig verläuft, daß ein quantitatives Verfahren sehr wohl auf dieser Grundlage aufgebaut werden kann. Die titrimetrische Aldehydbestimmung nach der Jodoformmethode liefert nur unter Einhaltung ganz bestimmter Versuchsbedingungen brauchbare Werte. Diese Methode wird in ihrer Leistungsfähigkeit von dem auf Bisulfitaddition $\begin{matrix}CH_3\\|\\CO\\|\\COH\end{matrix} + NaHSO_3 = C\begin{matrix}CH_3\\|\\H\\ONa\\HSO_3\end{matrix}$ basierenden jodometrischen Verfahren nach *Ripper* ganz erheblich übertroffen, insoferne dieses nahezu theoretische Werte

1) E. Jerusalem (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **12**, 361, 379 (1908). O. v. Fürth, Berichtigung, betreffend die Mitteilung von E. Jerusalem, ibid. **24**, 266 (1910).

2) O. v. Fürth und D. Charnass, Biochem. Zeitschr. **26**, 199 (1910).

liefert[1]). Die Aldehydausbeute aus Milchsäure betrug in unseren Versuchen im Mittel 89% des theoretischen Wertes und wir haben durch Einführung einer Korrektur dem sehr konstanten Fehler Rechnung getragen. In *Embdens*[2]) Laboratorium sind kürzlich einige Verbesserungen unseres Verfahrens ausgearbeitet worden, derart, daß dasselbe nunmehr auch weitgehenden Anforderungen genügen dürfte. Insbesondere kann die Aldehydausbeute bei unserem Verfahren verbessert werden, wenn man sehr stark verdünnte Permanganatlösung (n/100 statt n/10 Lösung) zur Oxydation verwendet.

Wie wichtig es war, die Wägung des Zinklaktates durch eine andere und bessere Methode zu ersetzen, geht aus den Beobachtungen des *Embden*schen Laboratoriums hervor, wo die Extraktion der Milchsäure aus ammonsulfatgesättigter Lösung durch etwa 24stündige Extraktion mittels des *Lindt*schen rotierenden Apparates, (der einen Wirbel feinster Ätherbläschen durch die Flüssigkeit treibt), bewerkstelligt und die Milchsäure aus dem Ätherextrakte als Zinklaktat zur Wägung gebracht wurde. Die Kontrolle der durch Wägung des Zinklaktates ermittelten Milchsäurewerte aus Organextrakten durch mein Verfahren ergab nun, daß die Zinksalze unter Umständen noch so viel Verunreinigungen enthalten, daß aus der einfachen Wägung keine bindenden Schlüsse auf die vorhandene Milchsäuremenge gezogen werden können[3]).

Eine bis vor kurzem vollständig übersehene Fehlerquelle bei der Milchsäurebestimmung in Organen bildet die Bindung der freien Milchsäure an die Gewebseiweißkörper. *J. Mondschein*[4]) hat in meinem Laboratorium festgestellt, daß z. B. die bisher vorliegenden Angaben über den Milchsäuregehalt der Muskeln zu klein erscheinen, da etwa ein Drittel der vorhandenen Milchsäure, die, wenn man das Gewebe auskocht, durch Eiweiß-

1) Vergl. auch: W. Sobolowa und J. Zaleski (Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 441 (1910).

2) G. Embden, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**, 1255—1259 (1912).

3) S. Oppenheimer (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. **45**, 30 (1912).

4) J. Mondschein (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **42**, 105 (1912).

bindung im Koagulum verbleibt, der Bestimmung entgangen ist. Es hat sich herausgestellt, daß die im Kochextrakte des Muskels vorhandene Milchsäure durch Titration (unter Anwendung des Phenolphthaleins als Indikator) mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden kann, da die gesamte nachweisbare Milchsäuremenge darin in freier Form enthalten ist, andere sauere Produkte aber praktisch nicht in Betracht kommen. Der im Eiweißkoagulum enthaltene Milchsäureanteil kann derart der Bestimmung zugänglich gemacht werden, daß man dasselbe durch Erwärmen mit Lauge verflüssigt, die albuminathaltige Lösung durch Zusatz gesättigter Kochsalzlösung enteiweißt und schließlich im eiweißfreien Filtrate die Milchsäure nach dem von mir und *Charnass* angegebenen Verfahren ermittelt.

Bestimmung der Milchsäure und β-Oxybuttersäure nebeneinander.

Ein besonderer Vorgang ist ferner erforderlich, wenn es sich darum handelt die Milchsäure in Flüssigkeiten zu bestimmen, welche gleichzeitig auch β-Oxybuttersäure enthalten. Man kann dann in getrennten Portionen beide Säuren durch Oxydation mit Permanganat, bzw. mit Bichromat in schwefelsaurer Lösung als Aldehyd, bzw. Azeton (s. o.) bestimmen. Da aber in beiden Fällen ein Gemenge von Aldehyd und Azeton destilliert, ist eine Trennung dieser Substanzen erforderlich. Bei der Milchsäurebestimmung wird eine Korrektur in der Weise eingeführt, daß in einem aliquoten Teile des Destillates der leicht angreifbare Aldehyd durch Kochen mit Wasserstoffsuperoxyd und Lauge zerstört, worauf das Azeton neuerlich überdestilliert und nach *Ripper* titriert wird. Bei der Oxybuttersäurebestimmung wird das (Azeton und Aldehyd enthaltende) Destillat durch Kochen mit Wasserstoffsuperoxyd und Lauge vom Aldehyd befreit, das Azeton neuerlich destilliert und nach *Messinger* titrimetrisch bestimmt[1]).

Milchsäurebestimmung nach Ryffel.

Auf einem etwas abweichenden Prinzipe beruht ein von *Ryffel* angegebenes Milchsäurebestimmungsverfahren. Dabei wird die im Harne enthaltene Milchsäure durch Destillation mit 50prozentiger Schwefelsäure direkt in Azetaldehyd und Ameisensäure gespalten:

1) J. Mondschein (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **42**, 91 (1912).

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{l} H \\ | \\ COOH \end{array}$$

und der Azetaldehyd auf Grund der schönen Rotfärbung, welche derselbe mit durch schwefelige Säure gebleichter Rosanilinlösung gibt, kolorimetrisch geschätzt[1]).

Postmortale Milchsäurebildung.

Ich möchte nunmehr den Versuch wagen, den gegenwärtigen Stand des Milchsäureproblems in seinen Hauptzügen vor Ihnen zu entwickeln.

Wollen Sie sich zunächst klar machen, daß als Quelle der Milchsäure Kohlehydrate, Eiweißkörper, sowie eine Substanz unbekannter Art in Betracht kommen kann, welche wir, dem Vorschlage *Embdens* entsprechend, als Lactacidogen bezeichnen wollen! Für den chemischen Zusammenhang mit Kohlehydraten kommt der mit größter Leichtigkeit sich vollziehende Zerfall eines Moleküles Zucker in 2 Moleküle Milchsäure

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3,$$

für den Zusammenhang mit Eiweißkörpern in erster Linie eine Desamidierung des Alanins

$$CH_3.CH(NH_2).COOH + H_2O = NH_3 + CH_3.CH(OH).COOH$$

in Betracht. (Daß ein Übergang des Alanins in Milchsäure sich im Organismus tatsächlich zu vollziehen vermag, ist durch Versuche von *Neuberg* und *Langstein* an glykogenarmen Tieren wahrscheinlich gemacht worden.)

Fassen wir zunächst die postmortale Säuerung der Organe ins Auge! Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß dieselbe auf Milchsäurebildung beruht und daß die so viel studierte, postmortale Säurebildung im Muskel (Bd. I, S. 145—147) nur einen speziellen Fall eines für alle Gewebe gültigen Vorganges bedeutet. Man faßt heute die Säuerung als Fortsetzung eines vitalen Prozesses auf. Eine große Anzahl von Untersuchungen über die Säurebildung bei der aseptischen und antiseptischen Autolyse lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß es sich um einen enzymatischen Vorgang handelt; die dabei auftretende Säure darf als δ-Milchsäure angesprochen werden. (Die Beobachtungen

1) J. H. Ryffel, Journ. of Physiol. **39**, Proc. Physiol. Soc. V (1909).

über das Auftreten inaktiver Gärungsmilchsäure bei der Autolyse dürften, wie ich glaube, in der Mitwirkung von Mikroorganismen eine ausreichende Erklärung finden[1]). Da die Menge der in einem Organbrei angehäuften Milchsäure nach einiger Zeit ein Maximum erreicht, um dann wieder abzunehmen und diese Abnahme (wie sich u. a. kürzlich *Ssobolew*[2]) im Wiener physiologischen Institute überzeugt hat) auch unter Versuchsbedingungen erfolgt, welche eine Bakterienwirkung mit Sicherheit auszuschließen gestatten, liegt es nahe, die Existenz milchsäurezerstörender neben milchsäurebildenden Enzymen anzunehmen. Bei unzureichendem Gehalte eines Organsaftes an Alkali kommt anscheinend bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration die Milchsäurebildung durch Selbststeuerung zum Stillstande[3]). Nachdem schon ältere Untersuchungen[4]) eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Glykogengehalt der Organe (insbesondere der Muskeln) und der postmortalen Säuerung unwahrscheinlich gemacht hatten, vermochte mein kürzlich verstorbener Schüler *R. Türkel*[5]) zu zeigen, daß auch eine praktisch glykogen- und zuckerfreie Leber befähigt ist, bei der Autolyse Milchsäure zu bilden und zwar nicht in auffallend geringerem Maße, als eine solche von normalem Kohlehydratgehalte. Da auch Zusatz von Alanin und Inosit keinen eindeutigen Ausschlag gab, resultierte im Zusammenhange mit den wichtigen

---

1) Mochizuki und Arima, Kikkoji, Inouye und Kondo; vergl. die Literatur: C. Oppenheimer, Die Fermente, III. Aufl. 475 (1909). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 237 (1909). R. S. Frew (Labor. Salkowski), ibid. **60**, 15 (1909). T. Saito und J. Yoshikawa, ibid. **62**, 107 (1909). T. Saiki, Journ. of biol. Chem. **7**, 17 (1910). G. v. Stein, Inaugdiss. Berlin 1911. Biochem Zeitschr. **40**, 186 (1912). H. Youssouf (Labor. Salkowski), Virchows Arch. **207**, 374 (1912).

2) N. Ssobolew (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **47**, 367 (1912).

3) K. Kondo (Labor. G. Embden, Frankfurt a. M.), Biochem. Zeitschr. **45**, 63 (1912).

4) Vergl. die Literatur: O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 594—600 (1903).

5) R. Türkel (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **20**, 431 (1909).

Beobachtungen *Embdens*[1]) an kohlehydratfreien Muskelpreßsäften, sowie denjenigen *Fletchers*[2]) an zerkleinerten Muskeln die Schlußfolgerung, daß die postmortale Milchsäurebildung weder auf Kosten von Kohlehydraten, noch von Inosit oder Alanin erfolgt, sondern auf Kosten einer unbekannten Vorstufe, des »Laktacidogens« *Embdens*, das man vielleicht mit der hypothetischen Phosphorfleischsäure *Siegfrieds* (Bd. I, S. 148) in Zusammenhang bringen darf.

Die Beobachtungen bei der Muskelautolyse hatten also keine direkten Anhaltspunkte für die Annahme eines Zusammenhanges der Milchsäure mit den Kohlehydraten ergeben. Da auch bei Durchblutung der hinteren Extremitäten von Hunden keine Steigerung der Milchsäurebildung durch Zuckerzusatz zum Blute zu erzielen war, neigten *Asher* und *Jackson* zu der Annahme, daß die Milchsäure nicht aus Kohlehydraten, sondern aus zerfallendem Eiweiß entsteht[3]).

Ursprung der Milchsäure aus Zucker.

Um so bestimmtere Anhaltspunkte für den Ursprung der Milchsäure aus Kohlehydraten haben sich dagegen aus den Leberdurchblutungsversuchen *Embdens* und seiner Mitarbeiter[4]) ergeben. Es hat sich dabei herausgestellt, daß bei Durchströmung der glykogenfreien Hundeleber mit Rinderblut keine Milchsäure neu gebildet wird, während bei Durchströmung der glykogenreichen Leber unter den gleichen Versuchsbedingungen stets eine sehr hochgradige Neubildung von *d*-Milchsäure zu verzeichnen war. Eine solche konnte, wenn auch in etwas geringerem Maße, erzielt werden, wenn bei Durchströmung einer glykogenfreien Leber Traubenzucker hinzugefügt wurde. Auch das Alanin erwies sich als Milchsäurebildner. *Embden* gelangt dementsprechend zu der Schlußfolgerung, es seien offenbar sowohl die Kohlehydrate, als auch die Eiweißkörper an der

1) G. Embden und Fr. Kraus, XXVI. Kongreß f. innere Med. **1909**, 351. G. Embden, Fr. Kalberlah und H. Engel, Biochem. Zeitschr. **45**, 58 (1912).

2) W. M. Fletcher (Cambridge), Journ. of Physiol. **43**, 286 (1911).

3) L. Asher und H. C. Jackson, Zeitschr. f. Biol. **41**, 393 (1901).

4) G. Embden mit M. Almagia, Zentralbl. f. Physiol. **18**, 832 (1905). v. Noorden und Embden, Zentralbl. f. Stoffw. N. F. **1**, 1 (1906). G. Embden und Fr. Kraus, Biochem. Zeitschr. **45**, 1 (1912).

Milchsäurebildung beteiligt, die ersteren allerdings anscheinend in weit höherem Maße. Diese Tatsache steht mit den neuesten Forschungen über das Wesen der Glykolyse, von denen schon früher (s. o. S. 335) die Rede war, in bestem Einklange: Ebenso, wie der Zucker durch reine Alkaliwirkung mit der größten Leichtigkeit zu Milchsäure aufgespalten wird, haben wir allen Grund anzunehmen, daß auch die physiologische Glykolyse über die Milchsäure verläuft[1]) und daß z. B. auch die von *J. Müller* am überlebenden Katzenherzen beobachtete Milchsäurebildung auf eine direkte Spaltung von Traubenzucker zurückzuführen ist. Anscheinend wird ein Teil der im Organismus durch Zuckerspaltung entstandenen Milchsäure zu »Lactacidogen« umgewandelt, das wiederum unter gewissen Bedingungen, so bei der postmortalen Säuerung, freie Milchsäure liefert. »Offenbar geht«, sagt *Embden*[2]), »der Hauptweg des Kohlehydratabbaues im Organismus über Milchsäure und in der Milchsäure ist noch bei weitem die Hauptmenge chemischer Energie vorhanden, die im Traubenzucker steckt ... Gerade die Tatsache, daß der Muskulatur eine überaus leicht in Milchsäure übergehende Milchsäurevorstufe zur Verfügung steht, läßt den Gedanken aufkommen, daß Milchsäure die wesentlichste Quelle der Muskelkraft ist ... Wir wollen hier nur daran erinnern, daß ältere und namentlich auch neuere Autoren es außerordentlich wahrscheinlich machen, daß eine bestimmt lokalisierte Milchsäureproduktion innerhalb des Muskelgewebes für die Auslösung der Muskelkontraktion von Bedeutung ist. Gerade bei der raschen Produktion von Milchsäure dürfte der Milchsäurevorstufe, die anscheinend nicht saurer Natur, oder doch weniger sauer als Milchsäure ist, eine wichtige Rolle zukommen«. Zu welchen Vorstellungen ich für meine Person auf Grund meiner Untersuchungen über die Rolle, welche die Milchsäure beim Eintritte und bei der Lösung der Totenstarre spielt, gelangt bin, habe ich Ihnen schon in einer früheren Vorlesung auseinandergesetzt (Bd. I, S. 135—147).

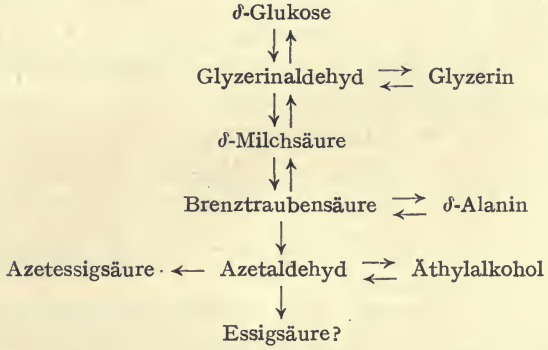
---

1) Vergl. J. H. Ryffel, Journ. of Physiol. **40**, Proceed. Physiol. Soc. LI (1910).

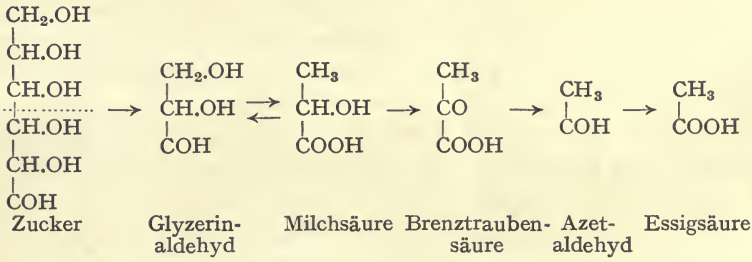
2) G. Embden, Fr. Kalberlah und H. Engel, Biochem. Zeitschr. **45**, 45 (1912).

Embdens Schema des Zuckerabbaues im Organismus.

Dank einer langen Reihe ausgezeichneter Untersuchungen, welche *Gustav Embden*[1]) im Frankfurter physiologisch-chemischen Institute gemeinsam mit zahlreichen Mitarbeitern durchgeführt hat, sind wir heute immerhin in der Lage, uns über den Abbau des Zuckers zu Milchsäure und den weiteren Abbau dieser letzteren ganz bestimmte Vorstellungen zu bilden, welche *Embden* in nachfolgendem Schema[2]) zusammenfaßt:



Wir wollen nunmehr dieses Schema etwas genauer betrachten. Demselben entsprechend würde also der physiologische Zuckerabbau etwa derart erfolgen:



Glyzerinaldehyd als Zwischenprodukt zwischen Zucker und Milchsäure.

Die Annahme, daß der Glyzerinaldehyd ein Zwischenprodukt zwischen Traubenzucker und Milchsäure sei, wird durch

1) G. Embden und Mitarbeiter, Biochem. Zeitschr. **45**, 1—206 (1912) und frühere Arbeiten, vergl. dort die ältere Literatur.

2) G. Embden und M. Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. **45**, 202 (1912).

den Umstand gestützt, daß sich derselbe, (im Gegensatze zu dem isomeren Dioxyazeton $\begin{matrix}CH.OH\\|\\CO\\|\\CH_2.OH\end{matrix}$, welches nach *Buchner* und *Meisenheimer* ein Zwischenprodukt der Hefengärung ist), als Milchsäurebildner von ganz besonderer Stärke erwiesen hat. *Embden* vermutet, daß, ebenso wie der Glyzerinaldehyd als Hauptquelle der δ-Milchsäure, das Dioxyazeton als Hauptquelle der inaktiven Gärungsmilchsäure in Betracht kommt und er gibt dem Gedanken Ausdruck, daß beim Übergange des Glyzerinaldehyds in Milchsäure

$$\begin{matrix}CH_2.OH\\|\\*CH.OH\\|\\COH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}CH_3\\|\\*CH.OH\\|\\COOH\end{matrix}$$

das mittlere Kohlenstoffatom seine assymetrische Beschaffenheit andauernd beibehält.

Die Annahme, daß auch die Glyzerinbildung im Organismus über die Zwischenstufe des Glyzerinaldehyds verläuft und daß auf diesem Wege sowohl Zucker in Glyzerin, als auch umgekehrt Glyzerin in Zucker überzugehen vermag, hat viel für sich.

Auch darf man annehmen, daß nicht nur Zucker in Milchsäure, sondern auch umgekehrt Milchsäure in Zucker überzugehen vermag. *Embden* und *Salomon*[1]) haben sich am pankreaslosen Hunde, *Mandel* und *Graham Lusk*[2]) an Phloridzintieren überzeugt, daß die Milchsäure ein Zuckerbildner ist.

Nach *Parnas* und *Bär*[3]) soll der Weg von der Milchsäure zu Glukose über Glyzerinsäure und Glykolaldehyd führen:

$$\begin{matrix}CH_3\\|\\CH.OH\\|\\COOH\end{matrix} \xrightarrow{\text{Oxdation}} \begin{matrix}CH_2.OH\\|\\CH.OH\\|\\COOH\end{matrix} \xrightarrow[H_2O\text{- und } CO_2\text{-Abspaltung}]{\text{Oxydation,}} \begin{matrix}CH_2.OH\\|\\COH\end{matrix} \xrightarrow{\text{Kon-densation}} C_6H_{12}O_6$$

Milchsäure — Glyzerinsäure — Glykolaldehyd — Glukose.

Die Genannten sehen auch den Weg, der von der Glykose über

1) G. Embden und Salomon, Hofmeisters Beitr. **5**, 507 (1904).

2) A. Mandel und G. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. **16**, 129 (1906).

3) Vergl. auch: J. Parnas und J. Bär (Labor. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. **41**, 386 (1912).

die Milchsäure zur Glyzerinsäure und zum Glykolaldehyd führt als Hauptweg für den Kohlehydratabbau im Betriebsstoffwechsel des tierischen Organismus an.

Brenztraubensäure als Zwischenprodukt.

Während *Parnas* und *Bär* die Bildung von Brenztraubensäure höchstens als einen Nebenweg der Milchsäurebildung gelten lassen wollen, betrachtet *Embden* dieselbe als das normale Abbauprodukt der Milchsäure und als Zwischenprodukt des Überganges von Alanin in Milchsäure und umgekehrt, was mit der Annahme *O. Neubauer*s, derzufolge der Abbau der α-Aminosäuren über α-Ketosäuren erfolgt, übereinstimmt.

Paul Meyer[1]) hat in *Neuberg*s Laboratorium nach Zufuhr von Brenztraubensäure bei Kaninchen sowohl Milchsäure als auch Zucker im Harne auftreten gesehen. Es wäre also immerhin denkbar, daß der Weg, der von der Glukose über Milchsäure zur Brenztraubensäure führt, auch in umgekehrter Richtung durchmessen werden kann:

$$\text{Zucker} \rightleftarrows \text{Milchsäure} \rightleftarrows \text{Brenztraubensäure.}$$

Schließlich sei noch darauf aufmerksam gemacht, daß der in dem *Embden*schen Schema angedeutete Weg

$$\text{Glukose} \longrightarrow \text{Milchsäure} \longrightarrow \text{Brenztraubensäure} \longrightarrow \text{Azetaldehyd} \longrightarrow \text{Azetessigsäure}^{2})$$

möglicherweise auch der Weg ist, der von den Kohlehydraten zur Synthese hoher Fettsäure im Organismus leiten könnte. Vielleicht erweist sich also dieser Gedankengang auch für die Aufhellung der geheimnisvollen Vorgänge der Fettbildung im Organismus als fruchtbar.

Vorkommen der Milchsäure im Harne.

Was wissen wir endlich über die Ausscheidungsbedingungen der Milchsäure? Geringe Mengen von Milchsäure kommen stets im Blute vor[3]). In den Organismus von Kaninchen

---

1) Vergl. P. Mayer (Labor. Neuberg), Biochem. Zeitschr. **40**, 441 (1912).

2) Nach Neuberg (Berliner physiol. Ges. 1912) wird Brenztraubensäure von Hefe mit großer Leichtigkeit zu Azetaldehyd und Kohlensäure vergoren: $CH_3.CO.COOH = CO_2 + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix}$.

3) A. Fries (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. **35**, 368 (1911).

eingeführte Rechtsmilchsäure wird nach Beobachtungen von *J. Parnas*[1]) (aus *Hofmeisters* Laboratorium) selbst bei Darreichung größerer Mengen fast vollständig verbrannt. Linksmilchsäure wird teils irgendwie verändert, teils unverändert ausgeschieden; nach Einführung razemischer Milchsäure wird ein Überschuß an Linkssäure eliminiert. Aus Beobachtungen aus dem Wiener pharmakologischen Institute geht hervor, daß der nicht verbrannte Anteil der Milchsäure zum Teil als solcher, zum Teil aber in Form anderer ätherlöslicher Säuren ausgeschieden wird[2]).

Ein Übertritt der Milchsäure in den Harn ist insbesondere nach hochgradigen Muskelanstrengungen, bei Epilepsie und Eklampsie, bei Lebererkrankungen, (bei akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung u. dgl.), bei Sauerstoffmangel, sowie bei Gänsen nach Leberexstirpation beobachtet worden[3]). Der Umstand, daß die Harnsäure einen Dreikohlenstoffkern enthält, berechtigt noch nicht zur Annahme, daß die in letzterem Falle ausgeschiedene Milchsäure eine solche ist, welche sich unter normalen Verhältnissen zu Harnsäure umgesetzt hätte[4]). Man gewinnt im ganzen den Eindruck, daß die Milchsäure unter Verhältnissen im Harne auftritt, wo ihre normale Verbrennung notleidet. Die Bedingungen, wie, wo und warum dies der Fall ist, vermögen wir jedoch noch nicht klar zu formulieren und es wird voraussichtlich wohl noch eine geraume Weile dauern, bis wir imstande sein werden, dies zu tun.

Schicksale körperfremder Stoffe im Organismus.

Nachdem wir uns nun im Laufe der vorangegangenen Vorlesungen bemüht haben, uns so gut oder so schlecht es eben gehen wollte, mit den Schicksalen der wichtigsten Nährstoffe, nämlich der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, auseinanderzusetzen, wollen wir nunmehr unser Wissen dadurch abrunden, daß wir die

---

1) J. Parnas (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. **38**, 53 (1912).

2) E. Neubauer (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 387 (1909).

3) **Literatur über Milchsäureausscheidung:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. 3^{I}, 651—653 (1910).

4) Vergl. J. B. Leathes, Ergebn. d. Physiol. **8**, 360 (1909).

Schicksale einiger körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel zu verfolgen trachten[1]).

Abbau von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten.

Indem wir dabei mit den Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten beginnen, knüpfen wir unmittelbar an die im Verlaufe der letzten Vorlesungen in Bezug auf den Abbau der Fette und den Ursprung der Azetonkörper gewonnenen Kenntnisse an. Wir haben gehört, daß insbesondere die Forschungen von *Knoop* und *Embden* zu der Erkenntnis geführt haben, daß bei dem Abbau normaler Fettsäuren im Tierkörper die β-Oxydation eine große Rolle spielt und daß man sich einen Oxydationsmodus vorstellen kann,

$$R.CH_2.CH_2.COOH \rightarrow R.CH(OH).CH_2.COOH \rightarrow R.CO.CH_2.COOH \rightarrow R.COOH,$$

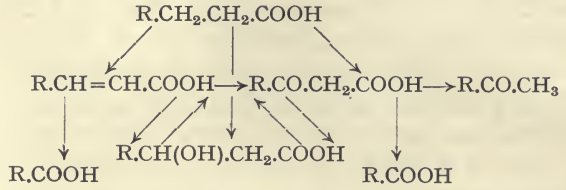
bei dem eine normale Fettsäure zunächst durch β-Hydroxylierung in eine β-Oxysäure und diese über die β-Ketonsäure in die um zwei Kohlenstoffatome ärmere Säure übergeht.

In einer großen Zahl mühevoller Untersuchungen, die mit einem bedeutenden Aufwande von chemischem Wissen und Können im Laufe der letzten Jahre insbesondere von *E. Friedmann*, *F. Knoop*, *H. D. Dakin* und *O. Neubauer* ausgeführt worden sind[2]), ist nun das Schicksal vieler, mit Phenyl, Halogenphenyl, Furfuryl u. dgl. substituierter Fettsäuren, Oxysäuren, Ketonsäuren und Aminosäuren im Stoffwechsel verfolgt worden. Diese Untersuchungen, auf deren einzelne Phasen ich hier nicht näher eingehen kann, haben nun gelehrt, daß obigem einfachen Schema der β-Oxydation keine allgemeine Gültigkeit zuer-

1) **Literatur über Ausscheidung körperfremder organischer Substanzen:** A. Heffter, Ergebn. d. Physiol. **4**, 184—306 (1905).

2) F. Knoop, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, Freiburg i. B. 1904. Hofmeisters Beitr. **11** (1908) und spätere Arbeiten. E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **11**, 151 (1908). E. Friedmann und C. Maase, Biochem. Zeitschr. **27**, 97, 113 (1910). E. Friedmann ibid. **27**, 119 (1910), **35**, 40 (1911). Med. Klinik **1909** Nr. 36 u. 37 und **1911** Nr. 28. T. Sasaki (Labor. E. Friedmann, ibid. **25**, 272 (1910). H. D. Dakin (New-York), Journ. of biol. Chem. **4**—**6** (1908—1909); **8**, 35 (1910); **9**, 123 (1911). O. Neubauer mit W. Gross, H. Fischer, K. Fromherz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 219, 230 (1910); **70**, 326 (1911). **Literatur über den Abbau von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten:** O. Porges, Ergebn. d. Physiol. **10**, 1—46 (1910). C. Oppenheimer und Pincussohn, Ibid. **4**[I], 699—700, 706—709 (1911).

kannt werden darf, daß sich die Oxydation von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten vielmehr in viel komplizierterer Weise vollzieht, die man nach *Friedmann* und *Dakin* wohl etwa folgendermaßen schematisieren kann[1]):



Wenn wir dieses Schema z. B. auf den speziellen Fall der Phenylpropionsäure ($C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$) übertragen, sehen wir, daß dieselbe entweder (durch β-Oxydation) in die Phenyl-β-oxypropionsäure ($R.CH(OH).CH_2.COOH$) oder in die Benzoylessigsäure $C_6H_5.CO.CH_2.COOH$ oder endlich in die Zimmtsäure $C_6H_5.CH=CH.COOH$ übergehen kann. Die beiden letztgenannten können dann direkt weiter zu Benzoesäure $C_6H_5.COOH$ abgebaut werden. Die Benzoylessigsäure kann durch Kohlensäureverlust in Azetophenon $C_6H_5.CO.CH_3$, andererseits aber durch Reduktion in Phenyl-β-oxypropionsäure übergehen.

Der durch die beiden Pfeilpaare angedeutete Übergang der letzteren in Benzoylessigsäure und Zimmtsäure ist ganz analog zu dem schon früher erwähnten Gleichgewichte zwischen β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Krotonsäure:

$$\underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3{-}CH{=}CH{-}COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Oxybuttersäure}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Azetessigsäure.}}{CH_3.CO.CH_2.COOH}$$

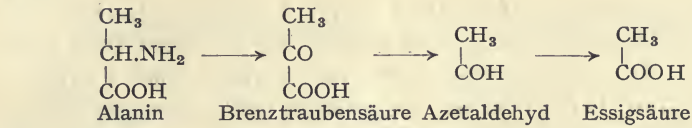
Der Abbau der Fettsäuren erfolgt, diesem Schema entsprechend, also nicht etwa durch einfache Oxydationsvorgänge; zu diesen letzteren gesellen sich vielmehr Vorgänge der Reduktion und der Wasser- und Kohlensäureabspaltung. Nebenbei bemerkt, gewinnen die bei früherer Gelegenheit (S. 378) erwähnten Befunde von *E. Pick* und *Joannovics* über die in der Leber sich vollziehende Umwandlung gesättigter hoher Fettsäuren in ungesättigte in diesem Zusammenhange ein erhöhtes Interesse.

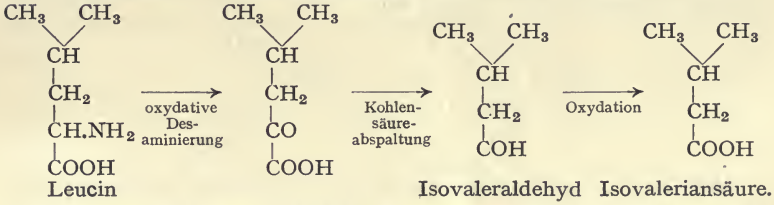
1) E. Friedmann, Med. Klinik **1911**, Nr. 28. H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **9**, 123 (1911).

Gänzlich unklar ist es, wie sich die letzten Phasen der Verbrennung einer aliphatischen Kette gestalten und wie speziell die Essigsäure umgeformt wird. *O. Porges* ist der Meinung, daß zwar ein geringer Teil der Essigsäure und ihrer Derivate über Oxalsäure verbrennt, der größte Teil derselben aber vermutlich überhaupt nicht oxydiert, sondern synthetisch weiter verarbeitet wird[1]). Doch ist darüber durchaus nichts Sicheres bekannt.

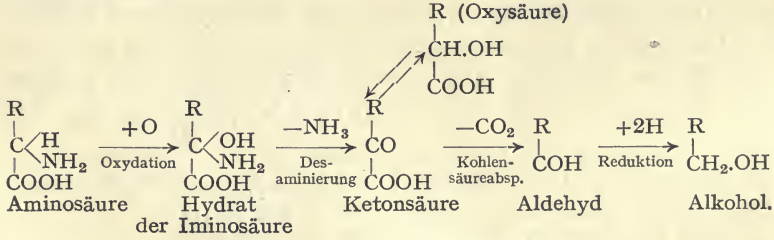
Abbau der α-Aminosäuren.

Für den Abbau der physiologisch so hochwichtigen, in α-Stellung amidierten Säuren läßt sich die Regel aufstellen, daß sie (vergl. Bd. I, S. 49—51) über das Stadium einer α-Ketonsäure unter Kohlensäureabspaltung zu der um ein Kohlenstoffatom kürzeren Säure derselben Reihe abgebaut werden, wobei anscheinend der Aldehyd als Zwischenprodukt auftreten kann:





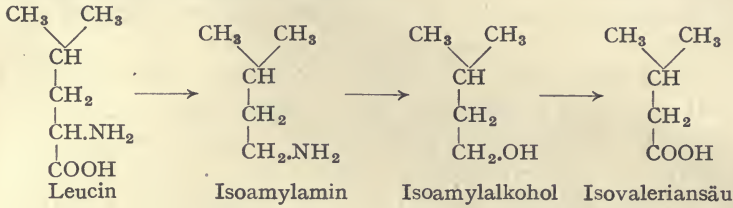
Es entspricht dies jenem Schema, welches *O. Neubauer*[2]) für den Abbau der Aminosäuren durch gärende Hefe aufgestellt hat:



1) O. Porges, Ergebn. d. Physiol. **10**, 32 (1910).

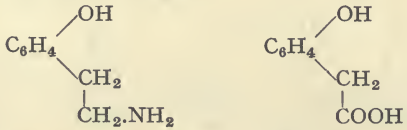
2) O. Neubauer und K. Fromherz (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 348 (1911).

Es wäre aber auch immerhin denkbar, daß der Weg vom Leucin zur Isovaleriansäure über das Isoamylamin und den Isoamylalkohol führen würde[1]):



Bei (in *Hofmeisters* Laboratorium ausgeführten) Versuchen *Friedmanns*[2]) wurden unter den Homologen des Glykokolls die niederen Glieder vom Organismus besser ausgenützt als die höheren.

Vom Abbau des Tyrosins und des Phenylalanins war schon bei früherer Gelegenheit ausführlich die Rede (Bd. I, S. 46—55). Im Anschluß daran sei noch erwähnt, daß Parahydroxyphenyläthylamin im Organismus in Parahydroxyphenylessigsäure überzugehen vermag[3]):



Oxydation zyklischer Kerne.

Wir wollen nunmehr an die Frage herangehen, inwieweit eine Oxydation bzw. Sprengung zyklischer Komplexe im Organismus erfolgen kann[4]).

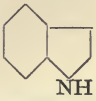
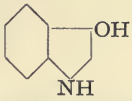
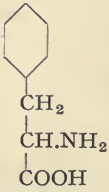
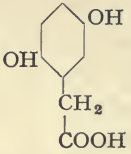
Es unterliegt keinem Zweifel, daß die zyklischen Komplexe ihre Widerstandsfähigkeit vielfach auch den oxydativen Kräften des Organismus gegenüber geltend machen, insoferne sie unter Umständen entweder ganz unverändert ausgeschieden werden, (wie dies z. B. bei der Phthalsäure $C_6H_4\langle^{COOH}_{COOH}$ der Fall ist,

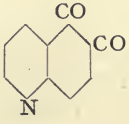
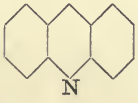
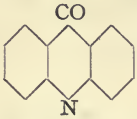
1) C. Oppenheimer und Pincussohn l. c. S. 707. F. Sachs (Labor. G. Embden, Frankfurt), Biochem. Zeitschr. **27**, 27 (1910).

2) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **11**, 151 (1908).

3) A. J. Ewins und P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **12**, 78 (1910).

4) **Literatur über das Verhalten von Benzolderivaten im Organismus:** S. Fränkel, Dynamische Biochemie. Wiesbaden 1911, S. 53—66.

wenn sie Kaninchen auf parenteralem Wege einverleibt wird[1]) oder einfach eine Hydroxylierung erfahren. So kann, um nur einige Beispiele zu nennen, das Benzol C_6H_6 in Phenol $C_6H_5(OH)$ übergehen, das Anilin $C_6H_5.NH_2$ in Paraamidophenol $C_6H_4\langle^{OH}_{NH_2}$, das Phenol $C_6H_5(OH)$ in Hydrochinon $C_6H_4\langle^{OH}_{OH}$, das Indol  in Indoxyl  , das Naphthalin in Naphthol usw. Zu welchen Vorstellungen man in Bezug auf die bei diesem Oxydationsvorgang gelegentlich beobachtete Wanderung der Hydroxyle, wie sie beim Übergange des Tyrosins  in Homogentisinsäure  erfolgt, gelangt ist, habe ich bereits bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 51—52) erörtert.

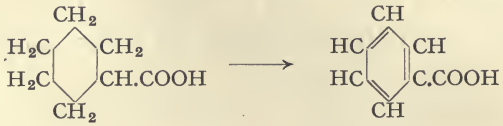
In manchen Fällen wiederum erfolgt die Oxydation innerhalb des Kernverbandes derart, daß — CH = Komplexe zu — CO — umgewandelt werden; so geht nach *Fühner* das Chinolin in Chinolinchinon  , das Akridin  in Oxyakridon  über[2]).

Als Beispiele einer Dehydrierung hydroaromatischer Verbindungen im Organismus möchte ich den altbekannten

1) E. Przibram, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 372 (1904). J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **16**, 68, 1909.

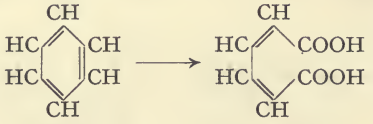
2) H. Fühner, Arch. exper. Pathol. **51**, 391 (1904); **55**, 27 (1906).

Übergang von Chinasäure (Tetraoxycyklohexankarbonsäure) in Benzoesäure, sowie die von *E. Friedmann*[1]) beobachtete Umwandlung von Hexahydrobenzoesäure in Benzoesäure



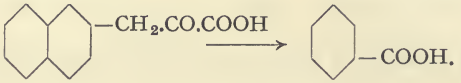
anführen.

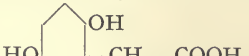
Es fehlt jedoch auch nicht an Beispielen für Kernsprengungen im Organismus. Hierher gehört die schöne Beobachtung *Jaffes*[2]) über das Auftreten von Mukonsäure im Harne nach Benzolfütterung:



Benzol Mukonsäure.

Ferner die Beobachtung einer Sprengung des Naphthalinkernes aus *E. Friedmanns* Laboratorium[3]), insofern Naphtalanin und Naphtyl-Brenztraubensäure in Benzoesäure übergehen kann:



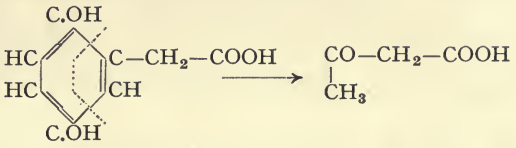
Wir wissen ferner, daß das Tyrosin und anscheinend das Phenylalanin im normalen Organismus eine tiefgehende Zerstörung erfährt, während der Alkaptonuriker (Bd. I, S. 47ff.) diese Kerne in hydroxylierter Form in Gestalt von Homogentisinsäure  an die Oberfläche des Stoffwechsels bringt. Man hat nun die Tatsache, daß die Homogentisinsäure und ihre Muttersubstanzen im Organismus in Azet-

1) E. Friedmann, Biochem. Zeitschr. **35**, 49 (1911).

2) M. Jaffe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 57 (1909).

3) F. Kikkoji (I. med. Klin., Berlin), Biochem. Zeitschr. **35**, 57 (1911).

essigsäure, bzw. in β-Oxybuttersäure übergehen können[1]), derart deuten wollen, daß die Aufspaltung der Homogentisinsäure im Sinne des Schemas



erfolgt[2]); doch scheint es mir nach dem, was ich Ihnen früher über die Bildung der Azetonkörper mitgeteilt habe, mindestens ebenso plausibel, daß die Homogentisinsäure etwa zu Zweikohlenstoffkomplexen zerfällt und die β-Oxybuttersäure auf dem Wege des Azetaldehyds und der Aldolsynthese gebildet wird.

Reduktionsvorgänge im Organismus.

Neben den oxydativen spielen sich zweifellos auch reduktive Vorgänge im Organismus ab; als Beispiele solcher führe ich den Übergang von Chloral $\overset{CCl_3}{\underset{COH}{|}}$ in Trichloräthylalkohol $\overset{CCl_3}{\underset{CH_2.(OH)}{|}}$, von Nitrobenzol $C_6H_4 . NO_2$ in Aminophenol $C_6H_4\langle\overset{NH_2}{OH}$, von Pikrinsäure $C_6H_2(NO_2)_3(OH)$ in Pikraminsäure $C_6H_2(NO_2)_2(NH_2)(OH)$ und von Nitrobenzaldehyd $C_6H_4\langle\overset{NO_2}{COH}$ in Azetylaminobenzoesäure $C_6H_4\langle\overset{NH(CO.CH_3)}{COOH}$ an. (In letzterem Falle geht die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe mit einer Azetylierung dieser letzteren und mit einer Oxydation der Aldehydgruppe zu einem Karboxyl einher.)[3]) Von den »reduktiven Fermenten« wird bei späterer Gelegenheit noch die Rede sein.

Desaminierung.

Eine große Bedeutung kommt den Desaminierungsvorgängen im Organismus zu, insofern solche für die Verarbeitung der das Eiweißmolekül aufbauenden Aminosäuren unentbehrlich

---

1) G. Embden, H. Salomon und F. Schmidt (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906). G. Embden und H. Engel (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. **11**, 323 (1908). J. Bär und L. Blum, Arch. f. exper. Pathol. **56**, 92 (1907).

2) T. Kikkoji l. c. S. 63.

3) **Literatur über Reduktionsvorgänge im Organismus:** S. Fränkel, Dynamische Biochemie, Wiesbaden 1911, S. 71—75. E. Meyer (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 497 (1905).

sind. Ein hübsches Beispiel einer solchen vitalen Desaminierung ist der Übergang von Diaminopropionsäure $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{matrix}$ in Glyzerinsäure $\begin{matrix}CH_2.OH\\|\\CH.OH\\|\\COOH\end{matrix}$ [1]). Sehr lehrreiche Analoga zu den Desaminierungsvorgängen im tierischen Organismus bildet das Studium der Verarbeitung von Aminosäuren durch niedere pflanzliche Organismen. Ich habe schon vorhin angeführt, wie man sich gegenwärtig die Verarbeitung von Aminosäuren durch gärende Hefe vorstellt. Durch Schimmelpilze werden Aminosäuren (den Untersuchungen *Felix Ehrlich*s zufolge) in typischer Weise nach der Gleichung:

$$R.CH(NH_2).COOH + H_2O = R.CH(OH).COOH + NH_3,$$

abgebaut, derart, daß es auf diesem Wege leicht gelingt, manche bisher schwer in optisch-aktiver Form zugängliche Aminosäuren darzustellen. Man gelangt so vom Tyrosin $\begin{matrix}&&CH_2\\&C_6H_4&|\\OH&&CH.NH_2\\&&|\\&&COOH\end{matrix}$ zur Oxyphenylmilchsäure $\begin{matrix}&&CH_2\\&C_6H_4&|\\OH&&CH(OH)\\&&|\\&&COOH\end{matrix}$ und ebenso vom Phenylalanin und Tryptophan aus zu den entsprechenden Oxysäuren [2]).

Synthetische Bildung von Aminosäuren im Tierkörper.

Unsere Vorstellungen, betreffend die Desaminierungsvorgänge haben nun durch *Knoop*s Entdeckung einer synthetischen Bildung von Aminosäuren im Tierkörper eine ganz bedeutende Vertiefung erfahren.

Es ist nämlich *Knoop*[3]) einerseits gelungen, nach Verfütterung

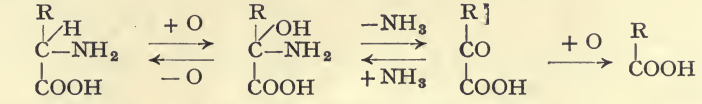
---

1) P. Mayer (Labor. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 59 (1904).

2) F. Ehrlich und K. A. Jacobson (Breslau), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **44**, 888 (1911).

3) F. Knoop (Freiburg i. B.), Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 489 (1910). F. Knoop und E. Kertess, ibid. **71**, 251 (1911).

von Phenyl-α-aminobuttersäure $\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH\end{matrix}$ die Phenyl-α-oxybuttersäure $\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2.CH_2.CH(OH).COOH\end{matrix}$, andererseits aber nach Verfütterung von Phenyl-α-Ketobuttersäure $\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2.CH_2.CO.COOH\end{matrix}$ die Azetylverbindung der Phenyl-α-aminobuttersäure aus dem Harne zu isolieren. Er hat nun aus diesen Beobachtungen heraus die Vorstellung entwickelt, daß die erste Phase des oxydativen Aminosäureabbaues ein umkehrbarer Prozeß sei:



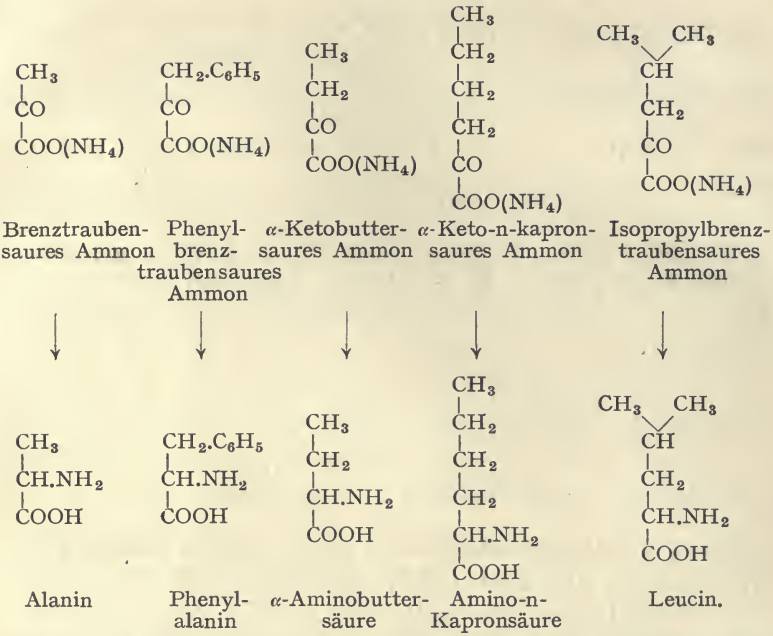
Aminosäure Oxyaminosäure Ketonsäure.

Dieser Vorstellung entsprechend müßte man die Bildung einer hypothetischen Oxyaminosäure annehmen, welche einerseits durch Eintritt eines Sauerstoffatomes aus der Aminosäure, andererseits aber auch durch Anlagerung eines Moleküles Ammoniak aus der Ketonsäure entstehen kann. Diese Säure würde nun, wenn die Bedingungen für die Oxydation günstig sind, unter Abspaltung von Ammoniak zur Ketonsäure und durch Eintritt eines Sauerstoffatomes zur nächst niederen Säure abgebaut, wenn dagegen die Bedingungen zur Reduktion vorherrschen, zur Aminosäure reduziert werden. Daß aber die Aminosäure durch einen typischen hydrolytischen Desaminierungsvorgang zu einer Oxysäure umgesetzt werden kann, wissen wir bereits.

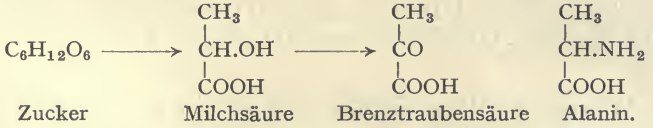
In Verfolgung dieses Gedankenganges ist es nun *Embden*[1]) kürzlich gelungen bei der künstlichen Durchströmung der Hundeleber unter Zusatz der Ammoniaksalze verschiedener α-Ketonsäuren die diesen entsprechenden α-Aminosäuren zu gewinnen:

---

1) G. Embden mit E. Schmitz und K. Kondo (Frankfurt a. M.), Biochem. Zeitschr. **29**, 423 (1910); **38**, 393, 407 (1912).



Diese Befunde sind um so bedeutungsvoller, als sie den Weg andeuten, der von den stickstoffreien Produkten des intermediären Stoffwechsels zu den Bausteinen des Eiweißmoleküls hinüberleitet. Man kann sich z. B. sehr wohl vorstellen, daß der Zucker im Organismus zu Milchsäure zerfällt, diese zu Brenztraubensäure oxydiert wird, welche sich sodann mit Ammoniak zu Alanin umsetzt:

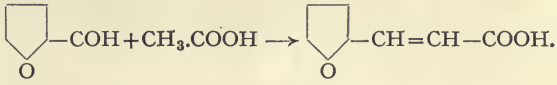


Es ist nun tatsächlich in *Embdens* Laboratorium gezeigt worden, daß es an der stark glykogenhaltigen (nicht aber an der glykogenfreien) Leber gelingt, beim Durchblutungsversuche das Auftreten von Alanin nachzuweisen; wurde dem Durchblutungsblute beim Versuche an einer glykogenarmen Leber milchsaures Ammon hinzugefügt, so konnte auch in diesem Falle der Nachweis einer Alaninbildung erbracht werden. »Hier-

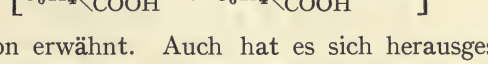
mit ist zum ersten Male der exakte Nachweis erbracht worden, daß Kohlehydrate im intermediären Stoffwechsel des Säugetieres unter Aufnahme von Stickstoff in eine Aminosäure, d. h. in einen charakteristischen Bestandteil des Eiweißmoleküles übergehen können«[1]).

Azetylierungsvorgänge im Tierkörper.

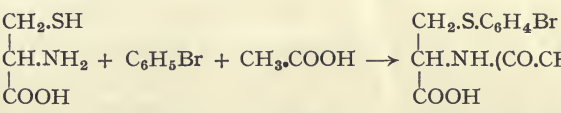
Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß die Vorgänge des Aufbaues und Abbaues der Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel anscheinend ziemlich eng mit Azetylierungsvorgängen verknüpft sind. Einige Beispiele der Anlagerung eines Essigsäurerestes an organische Substanzen im Stoffwechsel sind schon seit längerer Zeit bekannt. So paart sich das Furfurol im Organismus mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure[2]):



Die Anlagerung des Essigsäurerestes an die Aminobenzoesäure



habe ich schon erwähnt. Auch hat es sich herausgestellt, daß die (von *Baumann*, sowie von *E. Friedmann* studierten) Merkaptursäuren, die im Harne mit Jodbenzol oder Brombenzol gefütterter Hunde auftreten, der gleichzeitigen Paarung von Cystein mit Halogenbenzol und mit Essigsäure ihren Ursprung verdanken[3]):



Cystein Brombenzol Essigsäure Bromphenylmerkaptursäure.

Nun haben aber weiterhin *O. Neubauer*[4]) und seine Mitarbeiter

1) Hanni Fellner (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. **38**, 414 (1912).

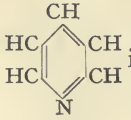
2) Nach Jaffe und R. Cohn.

3) E. Friedmann (Labor. F. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **4**, 486 (1903).

4) O. Neubauer mit O. Warburg und K. Fromherz (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 252, 325 (1911).

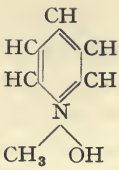
sowohl in der künstlich durchbluteten Hundeleber, als auch unter der Einwirkung gärender Hefe aus Phenylaminoessigsäure $\overset{C_6H_5-CH.COOH}{\underset{NH_2}{|}}$ (neben Phenylglyoxylsäure $C_6H_5 . CO . COOH$ und Mandelsäure $\overset{C_6H_5.CH.COOH}{\underset{OH}{|}}$) auch Azetylphenylaminoessigsäure $\overset{C_6H_5-CH.COOH}{\underset{NH(CO.CH_3)}{|}}$ erhalten. Ferner hat *Knoop*[1]) gefunden, daß ein Teil der in den Organismus eingeführten Phenylaminobuttersäure $\overset{C_6H_5}{\underset{CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH}{|}}$ als Azetylderivat ausgeschieden wird. Es scheint also, daß dem Azetylierungsvorgange im Organismus eine größere Verbreitung zukommt. *Knoop* deutet das an sich höchst auffällige Zusammentreffen des letzteren mit den Vorgängen des Aminosäurenabbaues im Sinne einer von *Erlenmeyer jun.* und *van de Jong* beschriebenen Umsetzung: 2 Moleküle Brenztraubensäure können nämlich, mit Ammoniumkarbonat bei Zimmertemperatur zusammengebracht, unter Wärmeentwicklung ein Molekül Azetylalanin bilden:

$$\begin{matrix} CH_3.C(O).COOH \\ NH.H_2 \\ CH_3.CO.COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3.CH.COOH \\ | \\ NH \\ | \\ CH_3.CO \end{matrix} + CO_2 + H_2O$$

Alkylierung. Anschließend sei daran erinnert, (s. o. S. 130) daß der Organismus auch über das Vermögen verfügt, eine einfache Alkylierung vorzunehmen. So scheint nach Einführung von seleniger oder telluriger Säure in den Organismus nach *F. Hofmeister* Selen- bzw. Tellurmethyl aufzutreten; auch dürfte nach *J. Pohl*[2]) sich Thioharnstoff $CS\langle^{NH_2}_{NH_2}$ teilweise zu Äthylsulfid $S\langle^{C_2H_5}_{C_2H_5}$ umsetzen. Mit Sicherheit festgestellt dagegen ist der von *His* beobachtete Übergang des Pyridins  in Methylpyridylammo-

1) F. Knoop und E. Kertess l. c.

2) J. Pohl (Prag), Arch. f. exper. Pathol. **51**, 341 (1904).



niumhydroxyd[1]). Um einen Methylierungsvorgang handelt es sich offenbar auch bei dem von *Neuberg*[2]) beschriebenen Übergange des Äthylsulfids in die Diäthylmethylsulfiniumbase .

Es erübrigt nunmehr, eine Reihe von Paarungsvorgängen, zu denen der Organismus befähigt ist, in aller Kürze Revue passieren zu lassen.

Entgiftung durch Schwefelsäure und schwefelhaltige Reste.

Da wäre zunächst die von *Baumann* entdeckte Paarung der Phenole mit Schwefelsäure, welche sich nach dem Schema $C_6H_5.OH + KHSO_4 = SO_4\langle{}^{K}_{C_6H_5} + H_2O$ vollzieht und zu der auch Dioxy-, Trioxy-, Halogen-, Nitro-, Aminophenole, Kresole, Thymole, manche substituierte Benzoesäuren u. dgl. befähigt sind. Bei der Paarung der (zweifellos in erster Linie aus oxydiertem Eiweißschwefel stammenden) Schwefelsäure mit Phenolen handelt es sich sicherlich um einen Entgiftungsvorgang. Nachdem *Marfori* gefunden hatte, daß intravenös einverleibtes Ammonsulfat eine gewisse Phenolmenge zu entgiften vermag, ergab eine Untersuchung aus *F. Hofmeisters* Laboratorium[3]), daß die Sulfate in ihrem entgiftenden Vermögen von schwefeligsauren Salzen wesentlich übertroffen werden. Das wirksamste Antidot gegen Phenolvergiftung scheinen jedoch die Salze der Überschwefelsäure[4]) $H_2S_2O_8$ zu sein; Kaninchen, welche eine subkutane Injektion von »Persodin« (einem Gemisch von Natrium- und Ammoniumpersulfat) erhalten hatten, vertrugen weit mehr, als die Maximaldosis Phenol, zuweilen sogar ohne irgend welche Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

1) Vergl. E. Abderhalden, C. Brahm und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 32 (1909).

2) C. Neuberg und Grosser, Deutsche Physiol. Ges. 1905, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 316 (1905).

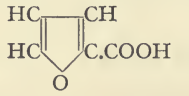
3) S. Tauber (Labor. F. Hofmeister), Arch. f. exper. Pathol. **36**, 196 (1895).

4) G. Bufalini, Arch. ital. de Biol. **40**, 131 (1904).

Ein interessanter Entgiftungsvorgang ist auch die von *Siegmund Lang* in *Hofmeisters* Laboratorium gefundene Umwandlung der Blausäure und der Nitrile in Rhodanverbindungen (KCN + S = KCNS) und die Förderung dieser Synthese durch Zufuhr von Thiosulfaten. Trotz der schnellen Wirkung der Blausäure konnte bei nachträglicher intravenöser Darreichung des Thiosulfates die mehrfache letale Dosis ihrer Wirkung beraubt werden[1]).

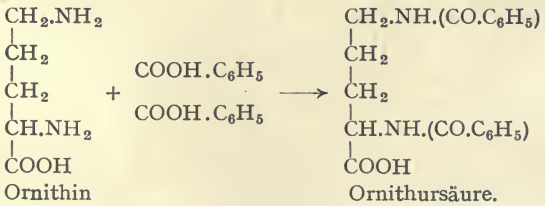
Nach *L. Lewin*[2]) gehen die giftigen Kondensationsprodukte des Azetons, das Mesityloxyd und Phoron, im Organismus eine Paarung mit der Sulfhydrylgruppe ein und werden als Thioketone mit dem Harne ausgeschieden.

Paarung mit Glykokoll und Ornithin.

Von der Paarung der Benzoesäure und ihrer Homologen mit Glykokoll soll hier nicht weiter die Rede sein, da die Hippursäure bereits früher abgehandelt worden ist. Bekanntlich geben alle Substanzen, welche im Organismus bis zur Benzoesäure abgebaut werden, zur Synthese der Hippursäure Anlaß. Aber auch viele verwandte Säuren, wie z. B. Oxy-, Nitro-, Halogenbenzoesäuren, Toluylsäure, Phenylessigsäure, ebenso wie auch die Brenzschleimsäure  paaren sich mit Glykokoll nach der Gleichung:

$$R.COOH + NH_2.CH_2.COOH = R.CO{-}NH.CH_2.COOH + H_2O.$$

Im Organismus der Vögel paart sich dagegen die Benzoesäure (nach *Jaffes* Entdeckung) statt mit dem Glykokoll, mit einem anderen Eiweißderivate, dem Ornithin (Bd. I, S. 10), zu Ornithursäure:



1) S. Lang (Labor. F. Hofmeister, Prag), Arch. f. exper. Pathol. **36**, 75 (1894).

2) L. Lewin (Berlin), Arch. f. exper. Pathol. **56**, 346 (1907).

Einer analogen Synthese ist im Organismus der Vögel auch die Brenzschleimsäure und die Phenylessigsäure $C_6H_5 — CH_2 . COOH$ fähig[1]).

Uraminosäuren.

Es liegen in der Literatur eine ziemlich große Zahl von Angaben darüber vor, daß sich Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel angeblich mit Harnstoffresten paaren; so kommt z. B. das Taurin $C_2H_4\langle^{NH_2}_{HSO_3}$ nach *Salkowski* als Taurokarbaminsäure $C_2H_4\langle^{NH(CO.NH_2)}_{HSO_3}$ zum Vorschein. Analoges ist für die Sulfanilsäure, das Äthylamin, das Sarkosin, das Tyrosin und das Phenylalanin angegeben worden. Nun geht aber aus den Beobachtungen *Dakin*s über das Tyrosinhydantoin (Bd. I, S. 16 und 47) sowie aus denjenigen *Weilands*[2]) hervor, daß nicht nur beim Kochen eines Harnes unter Zusatz einer Aminosäure, sondern auch beim einfachen Eindampfen auf dem Wasserbade, ja sogar auch schon beim Einengen einer gleichzeitig Harnstoff und eine Aminosäure enthaltenden, neutralen, wäßrigen Lösung im Vakuum bei einer 45° nicht übersteigenden Temperatur des Wasserbades Uraminosäuren gebildet werden. Man ist daher heute nicht in der Lage, über die physiologische Bedeutung derselben auch nur das Geringste auszusagen. Es ist sehr wohl möglich, daß es sich dabei durchwegs um extra corpus entstandene Kunstprodukte handelt (s. o. S. 97).

Auf die Glukuronsäurepaarung gehe ich hier nicht ein, da von derselben schon früher die Rede war.

Verhalten stereoisomerer Substanzen im Organismus.

Ich möchte meine Betrachtungen über das Verhalten körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel damit abschließen, daß ich Ihre Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der sterischen Konfiguration für dasselbe hinlenke.

Die Erkenntnis dieser Bedeutung geht auf die klassischen Untersuchungen *Pasteur*s über die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Traubensäure sowie auf diejenigen *Emil Fischer*s über die Verschiedenheiten des Verhaltens stereoisomerer Methylglykoside gegenüber dem Invertin und Emulsin zurück.

---

1) G. Totani, J. Yoshikawa (Kyoto), Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 75 (1910).

2) W. Weiland (Labor. G. Embden, Frankfurt a. M.), Biochem. Zeitschr. **38**, 385 (1912).

Man hat seitdem eine Anzahl anderer verwandter Beobachtungen gesammelt; hierher gehören z. B. Untersuchungen über asymmetrische Spaltung razemischen Mandelsäuremethylesters sowie bromierten Stearinsäureglyzerides durch Lipase[1]). Beobachtungen über das Verhalten stereoisomerer Substanzen im Stoffwechsel sind an Weinsäuren[2]), Arabinosen[3]), Mannosen[4]), Methylglykosiden[5]) und Monoaminosäuren[6]) ausgeführt worden. Speziell für die letzteren (so für Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure und Glutaminsäure) ergab sich die bedeutsame Tatsache, daß nach Zufuhr solcher razemischer Verbindungen diejenige Komponente, welche im tierischen Eiweiß selbst im natürlichen Zustande vorkommt, leicht verbrannt wurde, während die körperfremde Komponente nahezu vollständig in den Harn des Versuchstieres überging. Auch die beiden stereoisomeren Methylglykoside verhalten sich im Organismus sehr verschieden, ebenso isomere Zuckerarten; (ich erinnere nur daran, um wie viel leichter Glukose als Galaktose assimiliert wird). Dagegen scheint zwischen δ- und λ-Weinsäure kein Unterschied zu bestehen, daher auch Traubensäure in unveränderter, inaktiver Form im Harne ausgeschieden wird. Daß der Organismus auch befähigt ist, sterische Konfigurationsänderungen zu vollziehen ergibt sich schon aus der Umwandlung von Lävulose in Dextrose beim Diabetiker, sowie aus dem Übergang von Dextrose in Galaktose in der Milchdrüse. Man hat für die hypothetischen Fermente, welche solche Umwandlungen vollziehen, die Bezeichnung »Stereokinasen« vorgeschlagen.

Ich bin am Ende meiner heutigen Auseinandersetzungen angelangt; es ist wohl auch höchste Zeit; denn ich muß fürchten,

1) Dakin, Neuberg und Rosenberg.

2) Brion (Labor. Hofmeister), Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 282 (1898). Neuberg und Saneyoshi, Biochem. Zeitschr. **36**, 32 (1911).

3) C. Neuberg und Wohlgemut, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 41 (1902).

4) C. Neuberg und P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 530 (1903).

5) S. Lang, Zeitschr. f. klin. Med. **55** (1904).

6) J. Wohlgemut, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2064 (1905).

daß die Anhäufung so vieler Formeln und trockener chemischer Tatsachen auf engem Raume Ihre Geduld auf eine harte Probe gestellt hat. Es ist eben eine spröde und eigenartige Materie, mit der wir uns heute beschäftigt haben, und dennoch wohl geeignet, sich unter den Händen desjenigen, welcher sich ihr mit dem Feuer echten Forschungseifers widmet, zu schönen plastischen Gebilden gestalten zu lassen. Doch bedarf es in dieser Bildhauerwerkstatt geschickter, geübter und fleißiger Hände. Die Schar jener Jünger unserer Wissenschaft, welche zwar biochemisch forschen, aber nicht Chemie lernen wollen, pflegt sich von dieser Arbeitsstätte, durch deren Fenster ein helles Licht in breitem Strome flutet und keine Unklarheit und Verschwommenheit duldet, mit richtigem Gefühle fernzuhalten. Gibt es doch namentlich in den Grenzgebieten der Biochemie noch weite Urwaldstrecken zur Genüge, wo man vor diesem Lichte ausreichend sicher ist, um sich ungestört mit der Herstellung der jeweilig erwünschten Publikationen befassen zu können.

XLV. Vorlesung.

Nahrungsbedarf. — Hungerzustand. — Parenterale Ernährung.

Nahrungsbedarf.

Wir haben nunmehr die Nahrungsströme, welche dem Organismus zufließen, von ihrer Quelle angefangen verfolgt; freilich nicht bis zu ihrer Mündung, wohl aber bis dahin, wo sie im intermediären Stoffwechsel verschwinden; etwa jenen Karstflüssen vergleichbar, deren Lauf plötzlich abgebrochen erscheint, da sie sich in der Tiefe in einem Labyrinth von unterirdischen Höhlen und Gängen verlieren. Es ist nun an der Zeit, daß wir uns nicht nur mit den einzelnen Nährstoffen als solchen, vielmehr gewissermaßen mit ihrer Resultante beschäftigen. So möge denn diese Vorlesung den Problemen des Nahrungsbedarfes, des Hungerzustandes und der einseitigen Ernährung gewidmet sein. Wir gelangen damit in jene Regionen, welche den älteren Physiologen gewissermaßen als Stoffwechsellehre *κατ' ἐξοχὴν* gegolten haben.

Kostmaß.

Für die Berechnung des normalen Nahrungsbedarfes eines Menschen war lange Zeit hindurch das »*Voit*sche Kostmaß« die Grundlage. Diesem zufolge wurde ein Quantum von 118 g Eiweiß, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrat als normaler Nahrungsbedarf eines gesunden Menschen von etwa 70 Kilo angesehen. Unter Anwendung der *Rubner*schen Standardzahlen, denen zufolge 1 g Eiweiß 4,1 Kalorien, 1 g Stärke, Glykogen oder Zucker gleichfalls 4,1 Kalorien, 1 g Fett aber 9,3 Kalorien liefert, berechnet sich daraus ein Gesamtkalorienbedarf von rund 3000 Kalorien. Eine große Reihe von Untersuchungen, an denen insbesondere *Rubner*, *Zuntz*, *Tigerstedt*, *Atwater* und *Benedikt*,

sowie *Chittenden* hervorragend beteiligt waren[1]), hat nun gezeigt, daß die Aufstellung eines »normalen Kostmaßes« überhaupt insofern eine recht mißliche Sache ist, als das Nahrungsquantum, welches ein Mensch braucht, in erster Linie von der Größe der Muskelarbeit, die er zu leisten hat, abhängt[2]). So hat z. B. *Rubner* sein menschliches Beobachtungsmaterial nach der Berufsart in vier Kategorien geteilt. Zur ersten Kategorie gehören die Menschen mit sitzender Beschäftigung, (wie z. B. Beamte, Gelehrte, Kaufleute, Schreiber, Textilarbeiter, Arbeiter, welche Maschinen zu beaufsichtigen haben); dieselben brauchen rund 2400 Kalorien. Zur zweiten Kategorie gehören Arbeiter, die entweder stehend arbeiten oder im Sitzen etwas schwerere Arbeit verrichten; diese brauchen etwa 3000 Kalorien. Die dritte Katogorie umfaßt jene Individuen, deren Arbeit größere Körperkraft erfordert, (wie z. B. Maurer, Schmiede, Soldaten bei anstrengenden Marschleistungen), und die dementsprechend einen größeren Nahrungsbedarf von rund 3400 Kalorien aufweisen. Zur vierten Kategorie gehören schließlich Leute, die besonders schwere Arbeit zu leisten haben, (wie Landarbeiter, Lastträger und Leute, die sich großen sportlichen Anstrengungen unterziehen); hier findet sich meist ein Kalorienbedarf von 4000—5500. Doch bedeutet dies noch lange nicht die obere Grenze. Hat doch *Atwater* amerikanische Holzarbeiter gesehen, welche ganz gut mit 7000—8000 Kalorien fertig geworden sind; ferner brachte es ein Mann, der 16 Stunden Bicycle fuhr, gar bis auf die imposante Leistung von 9000 Kalorien.

Stoffwechselminimum.

Wo liegt nun das Stoffwechselminimum des Menschen? Aus neuen Untersuchungen von *Zuntz* und von *Tigerstedt*[3]) geht hervor, daß das Stoffwechselminimum des erwachsenen Menschen

1) **Literatur über die Größe des normalen Nahrungsbedarfes:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 319—330 (1906). O. Cohnheim, Physiologie der Verdauung und Ernährung S. 400—460 (1908).

2) Vergl. auch: A. Slosse und E. Waxweiler [Inst. Solvay, Brüssel, Travaux de l'Inst. de Sociol.]. Beobachtungen über die Ernährung von mehr als 1000 belgischen Arbeitern.

3) Vergl. R. Tigerstedt (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. **23**, 302 (1910). E. Koch (Labor. Tigerstedt), Ibid. **25**, 315 (1911).

etwa eine Kalorie pro Kilo und Stunde beträgt. Das würde also bei einem Gewichte von 70 Kilo rund 1700 Kalorien bedeuten. Dieser Betrag deckt sich etwa mit den direkten Ergebnissen von Respirationsversuchen, welche *Sondén* und *Tigerstedt* an tief schlafenden Individuen, sowie *Zuntz* und *Lehmann* an Hungerkünstlern ausgeführt haben. Bei bettlägerigen Insassen von Greisenasylen und Irrenhäusern wurde oft ein Kalorienbedarf unter 2000, zuweilen sogar ein solcher von 1400 und darunter beobachtet[1]); wie herzlich wenig dies bedeutet, wird Ihnen vielleicht erst klar werden, wenn ich Ihnen sage, daß dies nach *O. Cohnheim*s Berechnung nur 1 l Milch, 8 Stück Zucker und 4 Semmeln pro Tag entspricht.

Eiweißminimum.

Eine Frage, welche schon wegen ihrer ökonomisch-hygienischen Bedeutung viel Staub aufgewirbelt hat, ist nun die, mit welchem Eiweißminimum der normale Mensch in Wirklichkeit auszukommen vermag. Insbesondere der hervorragende amerikanische Physiologe *Chittenden* hat in groß angelegten Versuchen den Beweis zu erbringen versucht, daß das *Voit*sche Kostmaß mit seinen 118 g Roheiweiß und 3000 Kalorien viel zu hoch gegriffen ist, und daß ein gesunder Mensch mit weit weniger sein Auskommen finden kann. Aus *Chittenden*s Versuchen, welche sich auf Gelehrte, Freiwillige des Militärsanitätsdienstes und auf athletisch trainierte Studenten beziehen, ergibt sich, soweit ich ersehe, ein Verbrauch von 1900—2500 Kalorien mit etwa 0,10—0,12 Eiweiß-N pro Kilo (i. e. 43—53 g Eiweiß für ein Körpergewicht von 70 Kilo) als ausreichend. *Chittenden* gelangte zu der Schlußfolgerung, daß man, ohne den Konsum stickstoffreier Nahrung ungebührlich steigern zu müssen, das Stickstoffgleichgewicht mit Eiweißmengen erhalten kann, die volle 50% niedriger sind, als jene Mengen, welche die tägliche Gewohnheit für notwendig erachtet[2]). *O. Cohnheim* macht darauf aufmerksam, daß bei vielen stickstoffarmen Nahrungsmitteln, insbesondere bei Leguminosen und Brot, die Ausnutzung wesentlich schlechter ist, als bei jenen Nahrungsmitteln, welche bei Stoffwechseluntersuchungen meist Verwendung finden, und daß die 118 g Roheiweiß des *Voit*schen Kost-

1) Vergl. die lehrreiche Zusammenstellung bei O. Cohnheim l. c.
2) Vergl. L. B. Mendel, Ergebn. d. Physiol. **11**, 499 (1911).

maßes tatsächlich nur etwa 100 g verdauliches Eiweiß bedeuten. Der Unterschied zwischen dem letzteren und den Resultaten *Chittendens* ist also wohl nicht ganz so groß, als es auf den ersten Blick scheinen mag. Immerhin ist aber der exakte Nachweis, daß man bei ziemlich knapper Nahrungsaufnahme seine körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern vermag, von großem praktischem Werte. »Das Lob der Mäßigkeit«, sagt *Magnus-Levy* »erklingt in *Chittendens* Buch zwar weniger philosophisch und ästhetisch ausgeschmückt, als in den Schriften eines *Ludovico Cornaro* und eines *Hufeland*, aber gewiß nicht weniger begeistert und eindrucksvoll .... Wenn *Chittendens* Anhänger sich bei der neuen Lebensweise so viel wohler fühlten, als vordem, so kam neben der Eiweißarmut der Nahrung noch manches andere in Betracht: Die große Regelmäßigkeit der Lebensführung, vielleicht die andere Verteilung der Mahlzeiten, die fast völlige Enthaltung von Alkohol, von Gewürzen und anderen Reizmitteln ..... In aller erster Linie ist es die Bekehrung zur Einfachheit oder, wie es sonst vielfach heißt, die Rückkehr zur Natur, die auf *Chittenden* und einige seiner Jünger fast wie eine Wiedergeburt gewirkt hat. Ihr danken auch der Vegetarismus, das Naturheilverfahren und andere Methoden der unwissenschaftlichen Heilwissenschaft ihre wirklichen und scheinbaren Erfolge«[1]).

Im übrigen aber glaube ich in Bezug auf die Theorien des Eiweißstoffwechsels, sowie die Fragen des Eiweißminimums und des Eiweißbedarfes nichts Besseres tun zu können, als Sie auf die neuen durch Klarheit und Objektivität ausgezeichneten Monographien *W. Casparis*[2]) und des amerikanischen Physiologen *Lafayette B. Mendel*[3]) zu verweisen. Sie finden darin ausführlich auseinandergesetzt, wie diese und andere Kenner dieses Gebietes den schwierigen Gegenstand beurteilen. Es sind dies eben Dinge, die sich wirklich gegenwärtig nicht, ohne gegen das Postulat der Objektivität zu sündigen, mit wenigen Worten abtun lassen. Ein Blick auf *Casparis* Literaturverzeichnis, das mehr als ein

1) A. Magnus-Levy l. c. S. 326—330.

2) W. Caspari, Handb. d. Biochem. **4**[1], 722—825 (1911).

3) L. B. Mendel (New-Haven, Connecticut), Ergebn. d. Physiol. **11**, 418—525 (1911); vergl. auch: K. Thomas, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1910**, Supplbd. 249 (1911). M. Rubner, ibid **1911**, 39, 61, 67.

halbes Tausend Abhandlungen umfaßt, wird Ihnen zeigen, daß ich darin recht tue.

Verhältnis des Eiweißbedarfes zum Gesamtbedarf an Energie.

Ein wie großer Bruchteil des Energiebedarfes muß tatsächlich dem Organismus in Form von Eiweiß zugeführt werden? Das hängt durchaus von der Art der Ernährung ab. So fand *F. Siegert*[1]), daß eine recht günstige Ernährung des wachsenden Kindes erzielt werden kann, wenn die Eiweißkalorien mit 9—10% in der an sich ausreichenden Nahrung vertreten sind. Bei einer im Laboratorium *Tigerstedt*s ausgeführten Untersuchung[2]) ergab es sich, daß von den 4000 Kalorien der Nahrung eines finnländischen Landmannes oder Studenten etwa 15% in Form von Eiweiß zugeführt werden. *Rubner* fand, daß z. B. ein Arzt, dessen Energiebedarf er kontrolliert hatte, 20% desselben mit Eiweiß zu decken pflegte; bei einem bayerischen Holzarbeiter waren es aber nur 8 bis 9%. Tatsächlich dürfte die Sache aber so liegen, daß sowohl der Arzt als der Holzarbeiter ungefähr dieselbe tägliche Eiweißmenge von rund 100 g braucht; während aber der Arzt einen Energiebedarf von etwa 2400 Kalorien hat, braucht der Holzarbeiter ungefähr das Doppelte. Menschen, die nur geringe Muskelarbeit leisten, müssen eben die gleiche Eiweißmenge in einem geringeren Nahrungsquantum aufnehmen. Der Eiweißgehalt der menschlichen Nahrung ist, wie *O. Cohnheim*[3]) meint, bei allen untersuchten Völkern, bei Deutschen, Skandinaviern, Italienern, Siebenbürgern, Amerikanern, Japanern und Malaien annähernd gleich groß. Unabhängig von Rasse, Klima und Beschäftigung sollen die Zahlen für Roheiweiß überall zwischen 100 und 130 g, die für Reineiweiß zwischen 90 und 120 g liegen. Dazu muß ich nun allerdings bemerken, daß *Oshima*[4]) in einem interessanten, aber wenig bekannten Berichte über

---

1) F. Siegert (Köln), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg-Festschr. 489 (1908); vergl. die Angaben über energetische Bestimmung des Nahrungsbedarfes beim Säugling von O. und W. Heubner, Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 121 (1910). A. Schloßmann und H. Murschhauser (Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. **26**, 14 (1910).

2) S. Sundström (Labor. Tigerstedt, Helsingfors), Dissert. Helsingfors 1908. Skandin. Arch. f. Physiol. **19**, 78 (1907).

3) O. Cohnheim l. c. S. 452ff.

4) Oshima, zit. n. L. B. Mendel, Ergebn. d. Physiol. **11**, 485 (1911).

japanische Diäten zum Resultate gelangt, daß es wahrscheinlich richtig ist, daß die Eiweißmenge »in der Kost der Klassen, welche reichlich von Pflanzenkost leben (und diese bilden den größeren Teil der Bevölkerung) nicht weit von 60 g pro Tag entfernt ist«. Das ist denn doch, auch wenn man das viel geringere Durchschnittsgewicht des Japaners in Rechnung zieht, weniger, als den obigen, für ein Durchschnittsgewicht von 70 k berechneten Standardzahlen entsprechen dürfte. Immerhin glaube ich, daß *Cohnheim* sehr recht hat, wenn er betont, daß die italienischen Arbeiter und der chinesische Kuli sich nicht deshalb in erster Linie von Mais, Reis und Brot nähren, weil sie besonders »bedürfnislos« sind, oder weil ein heißes Klima einen geringeren Nahrungsbedarf mit sich bringt, (— nach *Hans Aron*[1]) konsumiert ein Durchschnittsmensch im tropischen Klima der Philippinen bei einem Gewichte von 50—55 Kilo 2500—2600 Kalorien, also durchaus nicht weniger, als ein gleich schweres Individuum im gemäßigten Klima —), sondern einfach, weil sie besonders schwere Arbeit zu leisten haben, dementsprechend viel essen, daher auch mit eiweißarmen Nahrungsmitteln auskommen, die sie in solchen Massen verzehren, daß ihnen dieselben die erforderliche Eiweißmenge liefern. Für schwer arbeitende Landleute ist daher eine vorwiegend vegetarische Lebensweise möglich; für Leute mit vorwiegend sitzender und stehender Lebensweise hält sie *Cohnheim* dagegen für falsch, daher auch das Begehren des Industriearbeiters nach reichlichem Fleischgenusse nicht etwa »Genußsucht« ist, als welche manche den herrschenden Klassen angehörende Volksbeglücker dasselbe hinzustellen belieben, sondern eine durchaus berechtigte, physiologisch begründete Forderung, welche den so beklagenswerten Widerstand gegen die Einfuhr billigen, überseeischen Fleisches doppelt verwerflich und glücklicher Weise auch als ganz aussichtslos erscheinen läßt. So wenig mächtige Leute die Physiologen auch sein mögen, eine so gewaltige Gebieterin ist dafür die Physiologie; was die Menschen als zum Leben erforderliche Naturnotwendigkeit empfunden haben, wußten sie sich bisher auch meist zu verschaffen.

---

1) H. Aron (Manila), Philippine Journ. Science **4**, 195 (1909), zit. nach Biochem. Zentralbl. **1909**.

Vegetarianismus.

Damit wären wir aber bei der wichtigen Frage des Vegetarianismus angelangt.

Es unterliegt sicherlich keinem Zweifel, daß Menschen auch bei reiner Pflanzenkost auf die Dauer körperlich und geistig leistungsfähig zu bleiben vermögen. Ein japanischer Autor hat durch eine Umfrage bei 200 Personen, die alle das 100. Lebensjahr überschritten hatten, festgestellt, daß etwa ein Drittel derselben von vorwiegend vegetarischer Kost lebte (kaum einmal der Woche Fischnahrung genoß); fast die Hälfte aber waren langjährige Vegetarianer strengster Observanz, welche auch Eier, Milch und tierisches Fett verschmähten. Unter den japanischen Bonzen strengster Sekte scheint es solche zu geben, die mit einer erstaunlich kleinen Nahrungsmenge (bestehend aus Reis, Rettich und verschiedenen Gemüsen) auskommen und die darauf eingestellt sind, Vegetabilien vortrefflich auszunutzen, während ihnen ein plötzlicher Übergang zu animalischer Kost schlecht anschlägt[1]). (Nach den Angaben verschiedener Autoren dürfte 0,6 g Eiweiß pro kg und Tag die untere Grenze des Eiweißbedürfnisses bedeuten[2]).)

Im Ganzen sind aber die Forschungen der letzten Jahre für den Vegetarianismus wenig günstig ausgefallen. So hält *Caspari*[3]) auf Grund seiner eingehenden Studien die reine Pflanzenkost angesichts ihrer schlechten Ausnützung, ihrer Reizlosigkeit und ihres großen Volumens für unzweckmäßig und ihre Vorzüge (Mangel an Harnsäurebildnern u. dgl.) für zweifelhaft. Vereinzelte Versuche, den Vegetarianismus energetisch zu begründen, erscheinen verfehlt[4]). *Albertoni* und *Rossi*[5]) haben eingehende

1) G. Yukawa (Osaka), Arch. d. Verdauungsk. **15**, 471, 740 (1909); vergl. auch: W. G. Little und Ch. E. Harris (Liverpool), Biochem. Journ. **2**, 230 (1907).

2) C. von Noorden, E. Voit und Constantinidi, Caspari; vergl. Hammarstens Lehrb. 858 (1910).

3) W. Caspari, Pflügers Arch. **109**, 473 (1905); vergl. auch die Literatur bei Stähelin (Basel), Zeitschr. f. Biol. **49**, 199 (1907).

4) M. Bircher-Benner, Grundzüge der Ernährungstherapie, III. Aufl. Berlin O. Salle (1909); vergl. d. Referat. v. N. Zuntz, Biochem. Zentralbl. **8**, Nr. 2178 (1909).

5) P. Albertoni und Rossi (Bologna), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg-Festschr. 29 (1908) und **64**, 439 (1911).

Stoffwechseluntersuchungen an italienischen Landleuten aus den Abruzzen ausgeführt, welche (bei einem Kostenaufwande von etwa 15 Centimes pro Kopf und Tag) ihr Leben lang vegetarisch sich ernähren und nur 3 bis 4 mal im Jahre etwas Schweinefleisch essen. Die italienischen Forscher konnten sich nun davon überzeugen, daß diese Ernährungsweise die Entwicklung ungünstig beeinflußt, und daß Zulage von Fleisch Besserung des Allgemeinbefindens und der Ausnutzung der Nahrung, Erhöhung des Gewichtes und der Körperkraft sowie Vermehrung des Hämoglobins zur Folge hat. Daß nicht auch eine entsprechende Kostaufbesserung rein vegetabilischer Art vielleicht einen ähnlich günstigen Einfluß geübt hätte, konnte dabei freilich keineswegs ausgeschlossen werden.

Um so wertvoller scheinen mir neue Beobachtungen des amerikanischen Physiologen *Slonaker*[1]), der junge Ratten vom selben Alter in zwei Gruppen geteilt und unter gleichen Bedingungen aufgezogen hat, nur mit dem Unterschiede, daß die eine Gruppe ausschließlich mit Vegetabilien, die andere aber mit solchen unter Zusatz von Fleischnahrung gefüttert wurde. Es ergab sich nun, daß das Wachstum der Vegetarianer stark verzögert war; sie waren schwächlich und viel apathischer als ihre omnivoren Kollegen, sie alterten viel schneller und ihre mittlere Lebensdauer betrug nur etwa die Hälfte derjenigen der letzteren; sämtliche omnivore Ratten lebten länger, als selbst die langlebigsten Individuen der anderen Gruppe. Das sind immerhin Resultate, die zu denken geben, wenn man sich natürlich auch davor hüten wird, die an Ratten gewonnenen Erfahrungen ohne weiteres auf Menschen zu übertragen.

Es kommt übrigens sicherlich auch sehr auf die Qualität der Pflanzennahrung an. So wird bekanntlich das Auftreten der Pellagra vielfach mit einer fast ausschließlichen Maisernährung in Zusammenhang gebracht; es ist nun immerhin beachtenswert, daß das Zein, (jener Eiweißkörper, welcher die Hauptmenge der in den Maiskörnern enthaltenen Proteide ausmacht und der durch das Fehlen des Tryptophankomplexes, des Glykokolls und des Lysins ausgezeichnet ist), sich für die dauernde

1) J. R. Slonaker, Stanford University Publications 1912.

Ernährung von Meerschweinchen und Mäusen wenig geeignet erwiesen hat[1]).

Mechanische Aufschliessung pflanzlicher Nahrung.

Hans Friedenthal hat übrigens kürzlich die Aufmerksamkeit auf eine neue Seite des Problemes der vegetarischen Ernährung gelenkt, die mir das allergrößte Interesse zu verdienen scheint. Im allgemeinen ist der Mensch nur befähigt, die mit Reservestoffen angefüllten Pflanzenteile (wie Früchte, Wurzeln und Knollen) zu verwerten, während gerade die eiweißreichsten Pflanzenteile, namentlich die Blätter, weder im rohen, noch aber im gekochten Zustande wirklich ausgenützt werden können. Es hat sich nun aber herausgestellt, daß es durch feinstes maschinelles Pulvern möglich ist, getrocknete Grünpflanzen derart zu zerkleinern, daß der allergrößte Teil der Zellwände zerrissen und der Zellinhalt der Wirkung der Verdauungssäfte zugänglich gemacht wird. Man erhält so die Grünpflanzen in Form eines feinen Pulvers, welches nicht, wie es die in der gewöhnlichen Form zugeführten groben Pflanzenteile zu tun pflegen, beim Passieren des Darmes eine vermehrte Peristaltik auslöst und das mit der größten Leichtigkeit verdaut wird. Es ist so gelungen, Säuglinge unter 6 Monaten, denen bisher auf keine Weise Gemüse beigebracht werden konnten, Spinat- oder Karottenpulver mit der Milch aus der Flasche trinken zu lassen, ohne daß irgend welche Verdauungsstörungen sich bemerkbar gemacht hätten. Es ist sicherlich nicht ohne Wert, daß man imstande ist, mit einem Löffel des Pulvers, das man in der Milch aufschwemmt, dem Säuglinge Eisen, anorganische Salze, Nukleinstoffe und Lipoide zuzuführen. Vielleicht hat aber die Sache noch eine viel größere Bedeutung, insoferne hier eine Möglichkeit winkt, weite Landstrecken, die bisher nur auf dem Umwege der Viehzucht der Ernährung des Menschen dienstbar werden konnten, in viel direkterer und rationellerer Weise auszunützen[2]). Der Wunsch, Menschen zu Gras- und Blätterfressern zu machen, mag Ihnen

1) S. Baglioni, Rend. Accad. Lincei **17**[I], 609; zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **22**, 782 (1908). V. Henriques (Kopenhagen), Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 105 (1909). E. Abderhalden und C. Funk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 418 (1909).

2) H. Friedenthal, Nikolassee bei Berlin, Pflügers Arch. **144**, 152 (1912); Umschau **1912**, 649.

vielleicht auf den ersten Blick recht lächerlich erscheinen. Vergessen Sie aber nicht, daß es nicht immer die schlechtesten Errungenschaften des Menschengeschlechtes waren, (— ich erinnere Sie an die Dampfmaschine, das Leuchtgas und die Elektrizität —), welche in ihren ersten Anfängen von der Mehrzahl der Zeitgenossen nur von der humoristischen Seite aufgefaßt worden sind. Vielleicht stehen wir hier vor einer jener Möglichkeiten, das Dasein späterer Generationen leichter zu gestalten, als es den jetzt Lebenden zuteil geworden ist.

Bevor wir uns nun die Erscheinungen des Hungerstoffwechsels zurecht legen können, müssen wir uns vorher noch kursorisch (— von einer eingehenden Behandlung kann ja im Verlaufe dieser Vorlesungen keine Rede sein —) einige Begriffe des Eiweißstoffwechsels vergegenwärtigen.

Stickstoffgleichgewicht

Zunächst den Begriff des Stickstoffgleichgewichtes. Es ist Ihnen wohl allen bekannt, daß ein Fleischfresser, der auf eine bestimmte Fleischration eingestellt war, auf eine vermehrte oder verminderte Fleischzufuhr mit einer gesteigerten oder herabgesetzten Stickstoffausscheidung reagiert und sich nach einiger Zeit allmählich derart einstellt, daß die Gesamtmenge des resorbierten Eiweißstickstoffes und des ausgeschiedenen Harnstickstoffes einander das Gleichgewicht halten. Diese Eigentümlichkeit des tierischen Haushaltes, welche bewirkt, daß der Umfang der Eiweißzersetzung in erster Linie von dem Umfange der Eiweißzufuhr bestimmt wird, hat *Voit* dazu geführt, zwischen Organeiweiß und zirkulierendem Eiweiß physiologisch zu unterscheiden. Über die Berechtigung dieser Unterscheidung ist dezennienlang gestritten worden; namentlich *Pflüger* hat dieselbe auf das heftigste angegriffen. Ich will Ihnen offen eingestehen, daß ich die Bedeutung dieses Streites nie so recht begriffen habe. Ist es denn wirklich so merkwürdig, daß anatomisch so verschiedene Bestandteile des Organismus, wie Blut- und Gewebseiweißkörper, sich in mancher Hinsicht auch physiologisch verschieden verhalten? Wollen Sie wirklich annehmen, daß alles Eiweiß, welches, wenige Stunden nach einer Mahlzeit, zu einer vermehrten Stickstoffausscheidung Anlaß gibt, vorher »organisiert« worden ist? Auch haben die Forschungen der letzten Jahre klar gezeigt, daß eine Unterscheidung zwischen endogenem und exogenem

Organeiweiß und zirkulierendes Eiweiß.

Gewebsstoffwechsel durchaus berechtigt ist: während die Harnstoffausscheidung in erster Linie von der Eiweißzufuhr abhängig erscheint, sehen wir die Ausscheidung anderer Harnbestandteile, wie der Oxyproteinsäuren und des Urochroms, des Kreatinins und der Harnsäure im wesentlichen durch den Gewebszerfall bestimmt[1]). Mag sein, daß ich auf diesem Gebiete nicht Fachmann genug bin, um für feine Unterscheidungen ausreichendes Verständnis aufzubringen. Aber ich vermag mich des Gefühles nicht zu erwehren, daß in den endlosen Disputationen über diese und manche verwandte Begriffe noch ein Rest mittelalterlicher Scholastik steckt.

Spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes.

Während Zufuhr von Fett und Kohlehydrat mit der Nahrung eine Vermehrung der Körperbestände zur Folge hat, führt eine Vermehrung der Proteinsubstanzen in der Nahrung einfach eine Steigerung des Umsatzes herbei. *Rubner*s Anschauungen entsprechend, spaltet sich dabei das Eiweiß in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil. Während dem letzteren zusammen mit Kohlehydraten und Fetten die Deckung der energetischen Bedürfnisse des Organismus zufällt, führt die sofortige Verbrennung des stickstoffhaltigen Anteiles, insoweit sie nicht Zwecken der Wärmeregulierung nutzbar gemacht werden kann, zu einem Energieverluste[2]). Eine Vermehrung der Eiweißzufuhr kommt also dem Organismus des Erwachsenen nicht ohne weiteres zugute; abgesehen davon, daß sie die Nieren zu einer vermehrten Arbeitsleistung nötigt, nimmt sie auch die Wärmeregulierungsvorrichtungen des Organismus in erhöhtem Maße in Anspruch. Ich werde später, wenn von der Wärmeproduktion im Organismus die Rede sein wird, auf diese Eigentümlichkeit des Eiweißstoffwechsels, für welche *Rubner* die Bezeichnung der »spezifisch-dynamischen Wirkung« eingeführt hat, noch zurückkommen.

Physiologische Wertigkeit verschiedener Eiweißkörper. Artfremdes und arteigenes Eiweiß.

Wir wollen uns nunmehr mit der Frage befassen, ob die verschiedenen Eiweißkörper in Bezug auf ihren Nährwert als physiologisch äquivalent zu betrachten sind. Es ist einleuchtend, daß der Organismus, um die für seine Gewebe

1) Vergl. O. Hammarstens Lehrb. 7. Aufl. 851ff. 1910.
2) Vergl. O. Hammarsten l. c. S. 859.

charakteristischen Eiweißkörper aufzubauen, dazu die Bausteine, nämlich die Aminosäuren, in jenem Verhältnisse braucht, wie sie in den Geweben eben vorhanden sind. Daß die Zusammensetzung des Körpers von der Beschaffenheit der Nahrung sicherlich innerhalb weiter Grenzen unabhängig ist, haben *Abderhalden* und *Samuely*[1]) gezeigt: die Serumeiweißkörper enthalten 8—9% Glutaminsäure, während ein pflanzlicher Eiweißkörper, das Gliadin, fast zur Hälfte (— nach *T. B. Osborne* zu 43% —) daraus besteht; es hat sich nun gezeigt, daß die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper des Pferdes durch Gliadinfütterung in keiner Weise verschoben wird.

Nun ist es eine Frage, die sich Jedem, der über den Eiweißstoffwechsel nachdenkt, aufdrängt, wieso es denn eigentlich kommt, daß jene Eiweißmenge, welche im Körper beim Hungern zerstört wird, nicht ausreicht, um den Körper bei ihrer Verfütterung im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten. Schon *C. Voit* hat gewußt, daß, wenn man ein solches erzielen will, die Zufuhr eines Mehrfachen jenes Stickstoffes in Form von Eiweiß erforderlich ist, der beim protrahierten Hunger im Harne zum Vorscheine kommt. *Michaud* (an *Lüthje*s Klinik)[2]) hat sich nun gefragt, ob nicht vielleicht die Sache so liegt, daß der Organismus bei Einführung artfremden Eiweißes, das die Proteinbausteine in anderen quantitativen Verhältnissen enthält, als dem Eiweiße des Organismus entspricht, zwischen diesen Komponenten eine Auswahl treffen muß, derart, daß die überschüssigen Aminosäuren ausgeschaltet, andere dagegen konzentriert werden müssen. »Der Vorgang der Überführung des artfremden in arteigenes Eiweiß, wie ihn *Abderhalden* geschildert hat, könnte demnach die Ursache sein, daß beim bloßen Ersatze des Hungereiweißminimums ein Tier nicht in N-Gleichgewicht gebracht werden kann. Gehen wir in unseren Folgerungen weiter, so müßte es theoretisch doch möglich sein, das N-Gleichgewicht herzustellen, wenn wir diesen Selektionsprozeß bei der Regeneration möglichst einschränken und dem Organismus die Bausteine

1) E. Abderhalden und F. Samuely, Zeitschr f. physiol. Chem. **46**, 193 (1905).

2) L. Michaud (Klinik Lüthje, Frankfurt a. M.), Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 405 (1909).

gerade in derjenigen Konzentration zur Verfügung stellen, wie sie in seinem körpereigenen Eiweiß vorhanden sind, also keine Aminosäuren oder Peptide in zu reichlichem resp. ungenügendem Maße. Mit anderen Worten müßten wir einem Tiere ein Eiweißgemisch seines eigenen Körpers geben können, d. h. ein Gemisch, in dem die einzelnen Organeiweiße so vertreten sind, wie sie beim Hunger einschmelzen.« Die Versuche wurden nun in der Weise ausgeführt, daß Hunde nach längerem Hunger einerseits mit körperfremdem Eiweiß (Gliadin, Kasein, Nutrose), andererseits aber mit einem Brei aus Hundemuskeln, verschiedenen Hundeorganen und Hundeserum gefüttert wurden. Es ergab sich, (ebenso wie in ähnlichen Versuchen von *Hößlin* und *Lesser*)[1]), daß es im Allgemeinen nicht möglich ist, ein Tier durch den einfachen Ersatz des Hungerverlustes an Eiweiß im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten, daß aber immerhin geringere Mengen von arteigenem Eiweiß erforderlich sind, um das Gleichgewicht herzustellen, als von körperfremdem. In Übereinstimmung damit stehen die Angaben französischer Autoren[2]), denen zufolge der Eiweißbestand von Fröschen durch Fütterung mit Froschfleisch leichter erhalten wird, als mit Säugetierfleisch; Kaulquappen, die mit Frosch- und Kalbsleber gemästet worden waren, sollen in ersterem Falle besser gediehen sein.

Der Gedanke, daß Eiweißkörper verschiedenen Ursprunges physiologisch nicht gleichwertig sind, ist keineswegs neu. Ich habe Ihnen schon bei früherer Gelegenheit, als von den Resorptionsvorgängen im Darme die Rede war, Einiges über diesen Gegenstand mitgeteilt. Sie haben z. B. schon gehört, daß es nicht gelingt, ein Tier mit Hilfe von Gelatine als einziger Stickstoffquelle zu ernähren. Auch das Kasein, das Gliadin, sowie das (in Bezug auf seinen Zusammenhang mit der Pellagra recht verdächtige) Zein können als Beispiel von Eiweißkörpern gelten, welchen gewisse charakteristische Bausteine fehlen. Es liegen eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen über die physiologische

1) H. v. Hößlin und Lesser (Halle und Mannheim), Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 345 (1911); vergl. auch: F. Frank und A. Schittenhelm, ibid. **70**, 99 (1910); **73**, 157 (1911).

2) H. Busquet, Journ. de Physiol. **11**, 399 (1909). G. Billard (Clermont-Ferrand), C. R. Soc. de Biol. **68**, 1103 (1910).

Wertigkeit verschiedener Eiweißkörper vor, unter denen ich namentlich diejenigen von *Röhmann*, *Thomas*[1]), *E. Voit* und *Zisterer*[2]), sowie die von *Osborne* und *L. B. Mendel*[3]) besonders erwähnen möchte. Der Letztgenannte gelangt zu dem Schlusse, daß es vorderhand noch zu früh sei, um ganz positive Behauptungen über diesen Gegenstand aufzustellen; die Variabeln seien allzu zahlreich, um sie in wenigen einfachen Gleichgewichtsversuchen von kurzer Dauer vollkommen beherrschen zu können.

Anschließend möchte ich die interessante Frage der Fütterung von Tieren mit einer aus einfachen Nährstoffen künstlich zusammengesetzten Nahrung erörtern.

Aus einfachen Stoffen zusammengesetzte Nahrung.

Die prinzipielle Möglichkeit, Tiere mit einem Gemenge einfacher Nährstoffe am Leben zu erhalten, ist schon durch Untersuchungen von *Zadik*, *Abderhalden* und *Rona* sowie von *Henriques* und *Hansen* erbracht worden. *Abderhaldens* neue, schon früher erörterte Forschungen, (S. 63) aus denen hervorgeht, daß man Tiere sogar mit einem Gemenge der hydrolytischen Spaltungsprodukte der einfachen Nährstoffe, also mit einem Gemenge einfacher Zucker, hoher Fettsäuren, Aminosäuren und Salze ernähren kann, machen jedes weitere Kopfzerbrechen in dieser Richtung überflüssig. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß eine derartige künstliche Nahrung der natürlichen durchaus gleichwertig ist; das ist sicherlich nicht der Fall. Es spielen da noch eine ganze Reihe mangelhaft erforschter Faktoren mit. Wenn es z. B. nicht gelungen ist, Tauben mit einem Gemenge einfacher Nährstoffe dauernd am Leben zu erhalten, so liegt dies, wie Untersuchungen aus dem Münchener physiologischen Institute[4]) ergeben haben, einfach an der physikalischen Beschaffenheit der Nahrung, welche schwere Entzündungsprozesse im Kropfe

---

1) K. Thomas, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1909**, 219.

2) E. Voit und J. Zisterer, Zeitschr. f. Biol. **53**, 157, 457 (1909).

3) Th. B. Osborne und L. B. Mendel, Carnegie Institute of Washington, Publ. Nr. 156, I und IV (1911); vergl. die **Literatur**: L. B. Mendel, Ergebn. d. Physiol. **11**, 482 (1911).

4) L. Jakob (Labor. O. Frank, München), Zeitschr. f. Biol. **48**, 19 (1906).

herbeiführt. Abweichenden Befunden[1]) gegenüber hat *F. Röhmann* gezeigt, daß man Mäuse mit einem aus Eiweißstoffen, Fetten, Kohlehydraten und Salzen zusammengesetzten Nahrungsgemische sehr wohl am Leben erhalten kann[2]). Wie verwickelte Faktoren bei derartigen Versuchen mitspielen, geht schon aus den bereits früher erörterten Versuchen von *Stepp*[3]) hervor, der Mäuse bei Ernährung mit einem sonst ausreichenden Futter, das durch Alkohol und Äther völlig von den darin enthaltenen Lipoiden befreit worden war, ausnahmslos innerhalb weniger Wochen zugrunde gehen sah.

In Bezug auf Ratten liegt nun eine wertvolle neue Untersuchung von *Th. B. Osborne* und *L. B. Mendel*[4]) vor. Es ergab sich, daß weiße Ratten ein sehr geeignetes Material für derartige Untersuchungen bilden. Die normale Lebensdauer derselben beträgt etwa 3 Jahre; Untersuchungen, die sich über Jahresfrist erstrecken, umfassen daher schon einen sehr ansehnlichen Teil ihrer Existenzdauer. Unter günstigen hygienischen Bedingungen und einer sorgfältigen Pflege, wie sie durch die Beihilfe der Carnegie-Institution bei dieser Untersuchung ermöglicht war, gelang es, Ratten während eines großen Teiles ihres Lebens bei künstlicher Kost zu erhalten. Als eine solche erwies sich z. B. ein Gemenge von Milchpulver, Stärke, Speck und Salzen geeignet. Wurde die Milch von Eiweißkörpern befreit und der Rest konzentriert, so erwies sich dieser geeignet, Eiweißnahrung verschiedener Art derart zu ergänzen, daß nunmehr auch bei Fütterung mit isolierten Eiweißkörpern ausgiebiges Wachstum bei jungen Individuen erzielt wurde. Es ergab sich so die Möglichkeit, verschiedene Eiweißkörper miteinander zu vergleichen: Als vollwertig erwies

1) W. Falta und C. T. Noegerath (Klin. W. His, Basel), Hofmeisters Beitr. **7**, 313 (1905). P. Knapp (Basel), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 147 (1908).

2) F. Röhmann (Breslau), Allgem. med. Zentralztg. **1908**, Nr. 9; zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **38**, 659.

3) W. Stepp (Labor. F. Hofmeister, Straßburg und med. Klinik Gießen), Biochem. Zeitschr. **22**, 452 (1909) und Zeitschr. f. Biol. **57**, 135 (1911).

4) Th. B. Osborne und L. B. Mendel l. c. und Science, N. S. **34**, 722 (1911). Journ. of biol. Chem. **12**, 473 (1912); Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**, 307 (1912).

sich das Kasein, Lactalbumin, kristallisierte Eieralbumin und Edestin, ferner das Glutein aus Weizen, sowie das Glyzinin der Sojabohne. Das Gliadin (aus Weizen), sowie das Hordein (aus Gerste), bei deren Aufbau das Glykokoll und das Lysin in den Hintergrund tritt, erwiesen sich noch als befähigt, den Organismus der Ratten, wenn auch ohne Wachstum, auf seinem Stande zu erhalten; das Zein schließlich, das tryptophan-, lysin- und glykokollfreie Eiweiß der Maiskörner, ebenso wie die Gelatine wurde auch in der letzteren Hinsicht als unzureichend erkannt. Es hat sich immer wieder herausgestellt, daß Eiweißkörper, denen die zyklischen Komplexe des Tyrosins und Tryptophans fehlen, ungeeignet erscheinen, den Anforderungen des Wachstums zu genügen. *Osborne* hat dementsprechend die Hypothese aufgestellt, daß die »Zyklopoiese«, d. h. das Vermögen des Aufbaues gewisser zyklischer Komplexe, eine Eigentümlichkeit der pflanzlichen Zelle ist, daher der tierische Organismus in Bezug auf gewisse Typen seiner Nahrung vom Pflanzenleben abhängig sein soll.

Versuche in ähnlicher Richtung sind schließlich in jüngster Zeit von *Hopkins* in Cambridge ausgeführt worden: In Parallelversuchen wurden Ratten mit Gemengen von Kasein, Fett, Kohlehydrat und Salz mit und ohne Zusatz einer minimalen Menge frischer Milch ernährt. Trotzdem letzterer Zusatz mit seinem Trockengehalte kaum 4% der Gesamtnahrung ausmachte, ermöglichte derselbe doch ein normales und kontinuierliches Wachstum, während die milchfrei ernährten Ratten bald im Wachstum stehen blieben[1]).

Zeitlicher Verlauf des Eiweißabbaues im Stoffwechsel.

Ein anderes vielstudiertes Stoffwechselproblem betrifft die Schnelligkeit des Eiweißabbaues im Stoffwechsel. Eine sehr große Zahl von Untersuchungen[2]) lehrt etwa folgendes:

1) F. Gowland Hopkins (Physiol. Labor. Cambridge), Journ. of Physiol. **44**, 425 (1912).

2) C. Voit, C. Ludwig, Panum, Falck, Feder, Sondén und Tigerstedt, Landergren, Reilly, Nolan und Lusk, Sherman und Hawk, Slosse, Frank und Trommsdorff, Vogt, Falta, Gigon und Pari, Marriott und Wolf, Camerer, Asher und Haas, Levene, Stauber, Wolf und Österberg u. a.; vergl. die Literatur: R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 392—412 (1905). A. Stauber (Labor. E. Freund, Wien), Biochem. Zeitschr. **25**, 187 (1910). C. G. L. Wolf (Cornell Univ., New-York), ibid. **40**, 194 (1912); **41**, 111 (1912).

Die Schnelligkeit der Zersetzung verfütterter Proteine hängt von dem Ernährungszustande ab und ist um so größer, je länger eine vorausgegangene Hungerperiode gedauert hat. Die postcoenale Harnstoffausscheidung zeigt bei normalen Menschen ein Maximum, das in die vierte bis fünfte Stunde fällt[1]); wird die stickstoffhaltige Nahrung dagegen in Form von weit abgebautem Eiweiß verfüttert, so tritt das Maximum der Harnstoffausscheidung schon früher (im Laufe der ersten Stunden) ein. Die Ausscheidung des Stickstoffes und des Schwefels verläuft oft, aber nicht immer, parallel; in manchen Fällen scheint der Schwefelanteil der erste Angriffsort für die Spaltung des Eiweißmoleküls zu sein und die Ausscheidung des Schwefels als Sulfat schneller, als die Harnstoffbildung, vor sich zu gehen[2]). Die Ausfuhr des Ammoniaks erfolgt mit großer Schnelligkeit und erreicht zuweilen vor dem Stickstoff und Schwefel ihr Maximum[3]). Erfolgt die Eiweißspaltung (wie beim Phloridzindiabetes) unter Zuckerbildung, so wird der Traubenzucker vor dem Stickstoff ausgeschieden[4]). Auch durch die Lungen wird (nach *Frank* und *Trommsdorf*) der aus dem Eiweiß stammende Kohlenstoff schneller eliminiert, als durch die Nieren. Wichtig ist die Feststellung, daß die Ausscheidung des Kreatinins, der Harnsäure und der Oxyproteinsäuren durch Eiweißfütterung nicht wesentlich beeinflußt wird.

Sehr interessant ist schließlich *Ernst Heilner*s Beobachtung, derzufolge subkutan eingeführter Harnstoff eine steigernde Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel ausübt, insoferne dieselbe erraten läßt, daß der Harnstoff selbst als ein Faktor bei jenem Mechanismus beteiligt sein könnte, welcher den Ablauf des Eiweißzerfalls im Organismus reguliert[5]).

Hungerstoffwechsel.

Wir können nunmehr daran gehen, uns klarzumachen, wie

1) Nach Asher und Haas und nach A. Stauber.

2) Vergl. J. Hämäläinen und W. Helme (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. **19**, 182 (1907).

3) C. G. L. Wolff, l. c.

4) Nach Lusk und Mitarbeitern.

5) E. Heilner (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **52**, 216 (1909).

weit unsere Kenntnisse des Hungerstoffwechsels gediehen sind[1]). Ich will es denn versuchen, das, was mir am interessantesten scheint, aus dem ungeheueren, diesen Gegenstand betreffenden Literaturwuste herauszusuchen. Daß meine Auseinandersetzungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, habe ich schon so oft gesagt, daß es eigentlich überflüssig ist, es noch einmal zu sagen.

Wie lange kann Hunger und Durst ertragen werden?

Wie lange kann der absolute Hungerzustand ertragen werden? Der Hungerkünstler *Succi* hat 30 Tage lang, der amerikanische Arzt Dr. *Tanner* 40 Tage, *Merlatti* in Paris gar 50 Tage lang gehungert, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß der letztere Wasser getrunken hat und daß *Succi* zur Linderung der Magenschmerzen größere Opiummengen zu sich nahm. Ausgewachsene Hunde können bei absoluter Karenz sicherlich bis zu 60 Tagen am Leben erhalten werden. Auf eine vereinzelte Beobachtung *Kumagawa*s, der sein Versuchstier erst am 98. Hungertage verenden sah, nachdem dessen Gewicht von 17 auf 6 Kilo abgesunken war, möchte ich kein übergroßes Gewicht legen, da Versuchsfehler, wie etwa eine gelegentliche heimliche Fütterung durch eine mitleidige Hand, in praxi kaum mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden können. Amerikanische Autoren wissen sogar neuerdings von einem Hunde zu berichten, der 117 Hungertage und eine Gewichtsabnahme von 63% überstanden hat[2]).

Bei gleichzeitiger Wasserentziehung wird der Hungerzustand bei weitem nicht so lange Zeit ertragen. In diesem Falle wird den Geweben das zur Lösung des Harnstoffes erforderliche Wasser entzogen; *Straub* sah bei seinen dürstenden Hunden, die mit trockenem Fleisch und Fett gefüttert wurden, die Muskeln ein Fünftel ihres Wassergehaltes einbüßen; doch konnte eine

---

1) **Literatur betreffend den Hungerstoffwechsel:** S. Weber, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 701—746 (1902). R. Tigerstedt, Nagels Handb. der Physiol. **1**, 375—391 (1905). A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 310—315 (1906). C. von Noorden, ibid. **1**, 480—547 (1906). Benedikt, Metabolism in Inanition; Carnegie Inst., Washington 1907. Th. Brugsch, Handb. d. Biochem. **4**[I], 284—306 (1908). R. Tigerstedt, ibid. **4**[II], 55—66 (1910). Graham Lusk, Ernährung u. Stoffw. 38—70 (1910).

2) P. E. Howe, H. A. Matill und P. B. Hawk (Univ. Illinois), Journ. of biol. Chem. **11**, 103 (1912).

solche Ernährungsweise nicht sehr lange fortgesetzt werden, da Darmstörungen eintraten und die aufgenommene Nahrung erbrochen wurde. Nach *Rubner* gehen Tauben, die man hungern und dursten läßt, nach 4—5 Tagen zugrunde, während sie bei Wasserzufuhr 12 Tage lang am Leben erhalten werden können. Übrigens trinken hungernde Menschen im allgemeinen nicht sehr viel Wasser, da solches durch die Verbrennung der Köpergewebe produziert wird und da die Absonderung von Verdauungssäften nur eine geringe ist.

Gewichtsabnahme der Organe.

Der Tod hungernder Tiere tritt meistens ein, nachdem $^1/_3$—$^1/_2$ ihres Gewichtes verloren gegangen ist. Zieht man aber die Gesamtmenge des verbrennbaren Materiales in Betracht, so kann der Verlust beim Tode 70% betragen. Die Gewichtabnahme verhungerter Tiere verteilt sich, (wie aus den Untersuchungen von *Chossat*, *Voit*, *Kumagawa*, *Sedlmair* u. a. hervorgeht), in ungleichmäßiger Weise; am stärksten wird das Fettgewebe betroffen, das 90% und darüber verlieren kann. Die Muskeln, die großen Drüsen und das Blut können etwa die Hälfte ihrer Substanz einbüßen, während das Zentralnervensystem in seinem Gewichte fast konstant bleibt. Die Skelettmuskeln werden in höherem Grade in Anspruch genommen, als das Herz; *Voit* berechnete bei der Katze, bei der die Muskeln 30% an Gewicht eingebüßt hatten, für das Herz eine Abnahme von nur 3%; doch lauten gerade in Bezug auf diesen Punkt die Literaturangaben widersprechend.

Was das Blut betrifft, scheint die konstanteste Veränderung desselben eine relative Zunahme der Globuline gegenüber den Albuminen zu sein, (wie sie von *Burckhardt*, *Githens*, *Wallerstein* u. a. beobachtet worden ist). Es ist dies einerseits als Globulinausschwemmung aus den Geweben, andererseits aber auch wohl so gedeutet worden, das man das Albumin in erster Linie aus der Nahrung herleiten wollte; doch ist der Zusammenhang nicht klar. Zuweilen ist auch von einer »Eindickung« oder aber von einer »Atrophie« des Blutes die Rede, insoferne auch seine geformten Bestandteile proportional der Körpermasse abnehmen sollen. Auffallend ist der vermehrte Fettgehalt des Hungerblutes (s. u.). Man hat Beobachtungen von *Landois* über künstliche Plethora durch Injektion von Blut, wobei der Überschuß

von Serumeiweißkörpern als zirkulierendes Eiweiß leicht verbraucht wurde, während das »Organeiweiß« der roten Blutkörperchen nur viel langsamer der Zerstörung anheimfiel, für das Verhalten des Hungerblutes verwerten wollen; doch ist dabei nicht viel herausgekommen. *Benedikt* hat bei hungernden Menschen eine progressive Verminderung der Leukozyten, Erythrozyten und des Hämoglobins bemerkt.

Gesamtumsatz im Hunger.

Wie verhält sich nun der Gesamtumsatz im Hunger[1])? Man könnte von vornherein erwarten, daß der hungernde Organismus seinen Bedarf einschränkt. Tatsächlich ist dies aber nicht der Fall; obwohl es auf Kosten der eigenen Körpersubstanz geht, vermag der Organismus seinen Umsatz, der normalen Ernährung gegenüber, nicht wesentlich herabzusetzen. Zwar sinkt der Energieverbrauch von Tag zu Tag, aber gleichzeitig sinkt auch das Körpergewicht; berechnet man den Energieverbrauch auf ein Kilogramm Körpergewicht, so macht sich eine auffallende Konstanz des Umsatzes bemerkbar, die etwa 28—32 Kalorien pro Kilo und Tag beträgt; bei Bettruhe wird das Minimalbedürfnis des Menschen von *Tigerstedt* und von *Johansson* noch etwas niedriger, auf 22—25 Kalorien pro Tag und Kilo bemessen. *Atwater* und *Benedikt* fanden bei hungernden Menschen in Bettruhe durch direkte Kalorimetrie einen Energieverbrauch von 20—21 Kalorien, *N. Zuntz* bei einem an eine außerordentlich eiweißarme (aus Kartoffeln und Butter bestehende) Kost gewohnten Individuum bei absoluter Ruhe und Nüchternheit einen 24stündigen Energieverbrauch von nur etwa 19 Kalorien[2]) pro Kilo. Beobachtungen des respiratorischen Stoffwechsels und der Stickstoffausscheidung haben nun weiterhin ergeben, daß nicht nur der Gesamtaufwand an Energie, sondern auch das Quantum an Eiweiß und Fett, welches dieselbe liefert, im Körper ziemlich konstant ist. Dabei ist noch zu bemerken, daß sich der Organismus erst im Verlaufe einiger Tage, nachdem die größeren Glykogendepots aufgezehrt sind, auf seinen Hungerumsatz einstellt. Die Konstanz des Umsatzes im Hunger gilt aber nicht nur für den Menschen. *E. Voit* fand für alle unter-

1) Vergl. die Literatur über den Energiewechsel beim Hunger: R. Tigerstedt, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 55—66 (1910).

2) N. Zuntz, Zentralbl. f. Physiol. **26**, 725 (1912).

suchten warmblütigen Tiere eine relative Übereinstimmung des Energiebedarfes im Hunger, wenn derselbe auf die Einheit der Oberfläche[1]) bezogen wird. »Ich schließe unmittelbar«, sagt *Rubner*, »daß zwar dem sich entwickelnden Tiere beim Heranwachsen eine sehr verschiedene Intensität des Gesamtstoffwechsels im Hungerzustande zukomme, daß aber jedesmal die Intensität unter vergleichbaren Verhältnissen nur ein Ausdruck für die relative Oberflächenentwicklung sein wird«[2]). Auf die Einwendungen, welche gegen diese Auffassung geltend gemacht worden sind, werde ich später zurückkommen. Daß eine im Hungerzustande ausgeführte Arbeitsleistung sogleich den Energiebedarf in die Höhe treiben muß, ist einleuchtend; *Pettenkofer* und *Voit* konnten bei einer solchen stets eine Vervielfachung des Fettzerfalles konstatieren.

Eiweißhaushalt im Hunger.

Was nun den Eiweißhaushalt im Hungerzustande[3]) betrifft, zeigt die N-Ausscheidungskurve einen recht charakteristischen Verlauf. Während der ersten Hungertage erscheint dieselbe noch von der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme beeinflußt[4]), insoferne die im Körper vorhandenen Vorräte an »labilem Eiweiß« und an Glykogen konsumiert werden. Insbesondere der Verbrauch des letzteren hat nach (*Prausnitz* und *Landergren*) zur Folge, daß der Eiweißumsatz nach Ablauf der ersten Tage meist eine Steigerung erfährt. Dann aber nimmt

---

1) Anmerkung: »Die minimale Erhaltungsarbeit der gemästeten und der ungemästeten wachsenden Tiere«, sagt *Tangl* in einer Untersuchung über die minimale Erhaltungsarbeit des Schweines [Biochem. Zeitschr. **44**, 278 (1912)], »ist kaum verschieden, wenn man sie auf die Körperoberfläche bezieht; die auf das Körpergewicht bezogene ist bei den wachsenden ungemästeten größer. Im Durchschnitt beträgt sie

bei den gemästeten pro 1 kg 19.6 Cal. — pro 1 qm 1060 Cal.
bei den ungemästeten pro 1 kg 27.2 Cal. — pro 1 qm 1100 Cal.

Es ist jedenfalls bemerkenswert, daß trotz des verschiedenen Fettgehaltes der gemästeten und ungemästeten Tiere die auf die Körperoberflächeneinheit bezogene minimale Erhaltungsarbeit die gleiche ist . . . .«

2) Vergl. Th. Brugsch l. c. S. 288.

3) **Literatur über den Eiweißhaushalt im Hunger:** A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 310—315 (1906).

4) Vergl. G. Kinberg (Stockholm), Skandin. Arch. f. Physiol. **25**, 291 (1911).

beim weiteren Andauern des Hungerzustandes der Eiweißumsatz langsam ab. Weitaus der größte Teil der im Hunger verbrauchten Energie, im Mittel beim Menschen etwa 90%, kommt auf Rechnung der schwindenden Fettvorräte. Erst zum Schlusse, nachdem die Fettvorräte bis auf geringe Reste aufgezehrt sind, tritt eine prämortale Stickstoffsteigerung in Erscheinung. Dieselbe wird meist auf den sich geltend machenden Fettmangel bezogen. Auch unterliegt es keinem Zweifel, daß ein fettreiches Tier den Hunger länger aushält, als ein fettarmes. *F. N. Schulz* meint, daß die prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung nicht sowohl durch den Fettmangel, als durch ein plötzliches Absterben vieler schwer geschädigter Zellen bedingt sei; doch ist dieser Auffassung namentlich von Seiten der *Voit*schen Schule widersprochen worden. *Tigerstedt* glaubt, man könnte vielleicht auch an eine Art Autointoxikation denken. Der Umstand, daß man auch bei verhungerten Tieren noch Fettreste findet, kann meines Erachtens nicht als Beweis dagegen angeführt werden, daß die prämortale Stickstoffsteigerung durch Fettmangel bedingt ist; ist es doch sehr wohl denkbar, daß die letzten Fettanteile viel schwerer liquidiert werden, als die Hauptmenge der Fettdepots. Beachtenswerter Weise verschwinden nach *Reicher*[1]) die im Blute vorhandenen, ultramikroskopisch sichtbaren Fetteilchen (Steatoconien) zur Zeit der prämortalen Stickstoffsteigerung.

Für die Annahme einer Veränderung der chemischen Eigenart der Körperproteine durch den Hungerzustand hat sich aus Untersuchungen *Abderhalden*s und seiner Mitarbeiter[2]) kein Anhaltspunkt ergeben.

Angesichts der Tatsache, daß Wasserzufuhr die Lebensdauer hungernder Tiere verlängert, ist es auffallend, daß, wie *E. Heilner* gefunden hat, eine solche beim hungernden (im Gegensatze zum gefütterten) Tiere eine Steigerung der Stickstoffausfuhr bewirkt, welche auf einer Mehrzersetzung stickstoffhaltiger Körpersubstanz, nicht aber auf einer Ausschwemmung von Endprodukten des Stoffwechsels beruht[3]).

1) K. Reicher (Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 750 (1909).
2) E. Abderhalden, P. Bergell und Th. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 153 (1904).
3) E. Heilner (Lab. C. Voit), Zeitschr. f. Biol. **47**, 539.

Kohlehydratstoffwechsel.

Der Stickstoffumsatz eines hungernden Tieres ist keineswegs mit dem Minimum seines N-Stoffwechsels identisch. Durch Fütterung mit Kohlehydraten läßt sich eine von der Menge der Zufuhr abhängige Eiweißersparnis erzielen, welche (nach Untersuchungen aus dem Laboratorium von *E. Voit*) bis zu einem Maximum von annähernd 55% gehen kann[1]). Die N-Ausscheidung im Harne, welche beim hungernden Menschen selten weniger als 10 g beträgt, kann nach *Landergren* durch reichliche Zufuhr von Kohlehydrat und Fett auf 5—6 g und noch tiefer herabgedrückt werden.

Die Vorstellung, daß das Glykogen aus dem hungernden Organismus schnell und vollständig verschwindet, hat, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, durch neuere Untersuchungen über die Zuckerbildung aus Eiweiß eine Berichtigung erfahren. Wir wissen heute, daß in einem Organismus, der durch Hunger nahezu glykogenfrei geworden ist, eine Neubildung von Glykogen erfolgen kann. So sah *Zuntz* bei Kaninchen, die durch Kombination von Hunger und Strychnintetanus annähernd glykogenfrei geworden waren, im Anschluß an eine protrahierte Choralnarkose neuerlich Glykogen auftreten[2]). Wir werden uns, (nach allem dem, was wir über die Zuckerbildung beim phloridzin- und pankreasdiabetischen Tiere gehört haben), nicht weiter darüber wundern. *Stiles* und *Graham Lusk* beobachteten bei einem mit Phloridzin vergifteten, hungernden Hunde, daß, während die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffes sich verminderte, gleichzeitig auch die Zuckerbildung absank, derart, daß der Quotient $\frac{D}{N}$ keine Veränderung erfuhr[3]).

Hungerharn.

Eine auffallende Stoffwechselanomalie ist die Hungerazidosis. Ich habe dieselbe bereits im Zusammenhange mit den Azetonkörpern behandelt und Ihnen auseinandergesetzt, daß man allen Grund hat, die Bildung der β-Oxybuttersäure und der Azetessigsäure im hungernden Organismus mit dem

1) M. Wimmer (Physiol. Inst. tierärztl. Hochschule, München), Zeitschr. f. Biol. **57**, 185 (1911).

2) Vergl. die **Literatur** (N. Zuntz und Vogelius, Nebelthau, Külz, Frenzel): Th. Brugsch l. c. S. 300.

3) Stiles und G. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 77 (1903).

Fettzerfall in Zusammenhang zu bringen. Die Menge der Azetonkörper im Hungerharne kann unter Umständen eine sehr beträchtliche sein; so fanden *D. Gerhardt* und *W. Schlesinger* in einem Fall von hysterischem Erbrechen 40 g Oxybuttersäure im Tagesharn. Die natürliche Folge der abnormen Säurebildung im Organismus ist eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Harne; *Brugsch* fand bis 35% Ammoniakstickstoff. Im übrigen möchte ich in Bezug auf diesen Gegenstand auf *C. von Noordens* Monographie verweisen[1]).

Man hat sich mit Analysen des Hungerharnes außerordentlich viel Mühe gegeben. Aus den Befunden, welche die auf sie verwandte Arbeit wohl schwerlich stets gelohnt haben, möchte ich noch die Beobachtungen von *Benedikt* und von *Catheart* über die Zunahme des Kreatins im Vergleiche zum Kreatinin, sowie das gelegentlich bemerkte Auftreten von »Albumosen« hervorheben[2]).

Respiratorischer Quotient.

Auch auf Beobachtungen des Verhaltens des respiratorischen Quotienten im Hunger ist viel Sorgfalt verwandt worden. Da der Hungernde, nachdem die Glykogenvorräte aufgebraucht sind, von Fett und Eiweiß lebt, wird der respiratorische Quotient zwischen den Werten der Eiweißzersetzung (0,8) und der Fettzersetzung (0,7) liegen müssen. *Benedikt* hat auch tatsächlich bei Versuchen an 14 hungernden Menschen in *Atwaters* Respirationsapparat den Quotienten in allen Versuchen nach dem ersten Hungertage ganz konstant = 0,74 gefunden[3]).

Winterschläfer.

Von der Natur veranstaltete Hungerversuche höchst merkwürdiger Art sind nun die Beobachtungen an Winterschläfern. Bei diesen erscheint der Umsatz, während die Temperatur bis auf 16—12° absinkt, außerordentlich herabgesetzt, so beim Igel auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ der Norm, bei der Haselmaus angeblich gar bis auf $^1/_{100}$. Auch über Murmeltiere und Fledermäuse liegen Studien vor. Die Beobachtung des respiratorischen Quotienten bei solchen Tieren ergibt nun ganz paradoxe Befunde: man findet zuweilen so außerordentlich niedrige Werte

1) C. von Noorden l. c. S. 529—536.

2) **Literatur über den Hungerharn:** Th. Brugsch l. c. 301—306.

3) G. F. Benedikt, The influence of inanition on metabolism. Published by the Carnegie-Inst., Washington 1907.

(unter 0,5, bis zu 0,23 herab) wie sie sonst nie und nirgendswo zur Beobachtung gelangen[1]). Nur ein kleiner Bruchteil des aufgenommenen Sauerstoffs kommt hier als Kohlensäure zum Vorschein, was man wohl so deuten muß, daß das Fett (und dieses ist ja vor allem das Reservematerial des Winterschläfers) nicht vollkommen verbrannt wird; vielmehr kommt es zur Bildung intermediärer sauerstoffreicher Produkte, die zunächst im Körper verbleiben. Vielleicht handelt es sich dabei um die vielumstrittene Bildung von Kohlehydrat aus Fett. Dieses Haftenbleiben des Sauerstoffes erklärt auch die höchst seltsame Erscheinung, daß die hungernden, winterschlafenden Tiere zeitweise an Gewicht zunehmen können. Beim erwachenden Tiere steigt der respiratorische Quotient rapid auf etwa 1,0 an, was der Verbrennung von Kohlehydraten entspricht[2]).

Rheinlachs; Batrachierlarven.

Weitere höchst lehrreiche Experimente zur Physiologie des Hungers, welche die Natur veranstaltet, betreffen den Rheinlachs und die Batrachierlarven. Wir wissen, daß der Lachs, wenn er aus dem Meere den Rhein hinaufsteigt, viele Monate lang hungert und dabei seine Geschlechtsorgane auf Kosten seiner abmagernden Muskulatur entwickelt. Wir wissen ferner, daß z. B. die Larve der Geburtshelferkröte während wochenlangen Hungers ihren Schwanz resorbiert, während die Extremitäten aus dem Rumpfe hervorwachsen. Doch kann ich auf alle diese merkwürdigen Dinge hier nicht weiter eingehen.

Hungerempfindung.

Schließlich noch einige Worte über die Empfindung des Hungers. Dieselbe wird anscheinend durch die Vagusbahnen geleitet. Kokainisierung der Vagi am Halse soll, ebenso wie diejenige der pharyngo-ösophagealen Schleimhaut angeblich bei

---

1) Bei winterschlafenden Fledermäusen ist allerdings nach P. Háris Untersuchungen [(Labor. F. Tangl, Budapest), Pflügers Arch. **130**, 112 (1909)] der respiratorische Quotient meistens nicht niedriger, als er in protrahierten Hungerversuchen an anderen Tieren beobachtet worden ist; (0,65—07); nur ausnahmsweise kommen Werte unter 0,5 vor.

2) **Literatur über den Umsatz im Winterschlafe:** O. Polimanti, Bull. accad. med. Roma **30**, 227 (1904). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 177—178 (1908). F. Reach (Labor. Durig, Wien), Biochem. Zeitschr. **26**, 391 (1910). E. Weinland und M. Riehl (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **49**, 37 (1907).

Hunden die Empfindungen des Hungers und des Durstes beseitigen[1]). Nach *Cannon*, der die Magenbewegungen beim Menschen mit Hilfe eines in den Magen eingeführten Ballons graphisch registriert hat, soll das Hungergefühl durch Kontraktionen des Magendarmkanals ausgelöst werden[2]).

Soviel also über den Hungerzustand.

Ich will diese Vorlesung mit einer kurzen Erörterung des auch in praktischer Hinsicht so bedeutsamen Problems der parenteralen Ernährung abschließen.

Parenterale Ernährung.

Der Arzt sieht sich oft genug dem Falle gegenüber, daß das Unvermögen des erkrankten Gastrointestinalapparates die verhängnisvolle Unmöglichkeit mit sich bringt, dem Organismus die zu seiner Erhaltung notwendige Nahrung zu beschaffen. Da drängt sich denn die Frage auf, ob es nicht möglich sei, die Nahrung dem Körper mit Umgehung des Darmtraktes auf direktem »parenteralem« Wege beizubringen. Die Empfindung, daß hier ein Problem gegeben ist, wo die physiologische Chemie der praktischen Medizin einen großen und unmittelbaren Dienst leisten könnte, kommt in der großen Zahl von experimentellen Untersuchungen zum Ausdrucke, welche im Laufe der letzten Jahre speziell die Frage der parenteralen Eiweißzufuhr behandelt haben. Zu welchem Resultate haben dieselben nun geführt?

Parenterale Eiweißzufuhr.

Die älteren Physiologen waren vielfach der Meinung, daß dem Organismus zugeführtes artfremdes Eiweiß nicht assimiliert wird, vielmehr einfach im Harn zur Ausscheidung gelangt. Dies trifft nun aber in Wirklichkeit ganz und gar nicht zu. Man beobachtet ja sicherlich gelegentlich eine Albuminurie nach parenteraler Eiweißzufuhr[3]); insbesondere Eiereiweiß scheint leicht in den Harn überzugehen; (hat man doch bei normalen Menschen, welche sechs rohe Eier zu sich genommen hatten, Albuminurie bemerkt, welche offenbar von Eiweißanteilen herrührte, die un-

1) A. Valenti (Pavia), Arch. di farm. **8** H. 6, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 326 (1910).

2) W. B. Cannon und A. L. Waschburn (Harvard Med. School), Amer. Journ. of Physiol. **29**, 441 (1912).

3) Vergl. W. Cramer (Physiol. Inst., Edinburgh), Journ. of Physiol. **37**, 146 (1908). J. Castaigne und M. Chiray, C. R. Soc. de Biol. **60**, 218 (1906).

gespalten die Darmwand passiert hatten)[1]). Doch bildet eine solche Elimination durchaus nicht die Regel. Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß der Organismus große Mengen parenteral zugeführten artfremden Eiweißes (u. a. z. B. artfremdes Blutserum[2]), Eiereiweiß[3]), Kasein[4]) oder vegetabilisches Eiweiß[5]) zurückzuhalten und zu verbrennen vermag. Die modernen Methoden der Immunitätsforschung, (insbesondere die Präzipitine und Anaphylaxine), ermöglichen es, die Schicksale der eingeführten Eiweißkörper im Organismus zu verfolgen; dieselben sind noch tagelang in der Blutbahn, in der Peritonealflüssigkeit und in verschiedenen Organen nachweisbar. Es ist gelungen, bei einem Hunde $^2/_3$ der notwendigen Nahrungsproteine durch subkutan injiziertes Pferdeserums zu ersetzen, ohne sein Stickstoffgleichgewicht zu stören[6]). Arteigenes Eiweiß wird offenbar besser vertragen wie fremdes[7]); nach ausgiebigen Transfusionen arteigenen Blutes direkt aus der Arterie eines Hundes in die Vene eines anderen Hundes macht sich bei letzterem im allgemeinen eine Steigerung der N-Ausscheidung als Zeichen eines vermehrten Eiweißzerfalles bemerkbar[8]); doch kann diese unter Umständen auch ausbleiben. Eine Erhaltung des N-Gleichgewichtes scheint aber auch durch Infusion arteigenen Serums nicht zu gelingen[9]). *Kornel v. Körösy*[10]), ebenso wie auch *Levene*

1) W. Cramer l. c. S. 157.

2) E. Heilner (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **50**, 26 (1908). P. Rona und L. Michaelis, Pflügers Arch. **124**, 578 (1908).

3) Cramer l. c.; V. C. Vaughan, J. G. Cumming und Ch. B. M. Glumphy (Univ. of Michigan), Zeitschr. f. Immunitätsfor. **9**, 16 (1910).

4) L. Michaelis und P. Rona, Pflügers Arch. **121**, 163 (1908).

5) L. B. Mendel und E. W. Rockwood (Yale Univ.), Amer. Journ. of Physiol. **12**, 336 (1905).

6) P. Rona und L. Michaelis, Pflügers Arch. **124**, 579 (1908).

7) U. Friedemann und S. Isaak, Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 830 (1907) und frühere Arbeiten. F. Lommel (Klin. D. Gerhardt, Jena), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 50 (1907).

8) P. Hári (Labor. F. Tangl, Budapest), **34**, 111 (1911); vergl. auch: H. D. Haskins (Western Res. Univ.), Journ. of biol. Chem. **3**, 321 (1907).

9) G. Quagaliariello (Labor. Bottazzi, Neapel), Arch. di Physiol. **10**, 150 (1912).

10) K. v. Körösy (Physiol. Inst., Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 313 (1910).

vermochte (abweichenden Angaben[1]) gegenüber) zu zeigen, daß es für das Schicksal intravenös injizierter Eiweißkörper keinen Unterschied ausmacht, ob sie mit dem Blutstrome die Darmwand passiert haben, oder nicht.

In Bezug auf die Frage der praktischen Verwendbarkeit der parenteralen Eiweißzufuhr muß man sich aber klarmachen, daß dieselbe einen nichts weniger als harmlosen Eingriff bedeutet[2]). Daß man nach parenteraler Eiweißzufuhr auffallend hohe Ammoniakwerte im Harne, sowie eine prozentuelle Vermehrung der Purinwerte bemerkt hat[3]), würde noch nicht viel besagen. Daß man nach Kaseininjektion eine ödematöse Schwellung der Milchdrüse beobachtet, könnte mit einer spezifischen Empfindlichkeit dieses Organes dem Kasein gegenüber zusammenhängen[4]). Dagegen müssen uns Angaben, wie diejenigen von *Friedemann* und *Isaak*[5]), stutzig machen, denenzufolge intravenöse Zufuhr von Serumeiweiß zwar bei hungernden Hunden keine Giftwirkungen zur Folge hatte, bei gut gefütterten, im N-Gleichgewichte befindlichen Tieren aber meist zum Tode führende Krankheitserscheinungen herbeiführte. Die zahlreichen Erfahrungen über die Anaphylaxie und die Gefahren wiederholter parenteraler Eiweißzufuhr, welche die letzten Jahre gezeitigt haben, (— auch die »Serumkrankheiten« nach Behandlung mit Diphtherieserum u. dgl. gehören wohl teilweise hierher —), müssen die Hoffnung, daß die parenterale Eiweißernährung jemals eine große praktisch-medizinische Bedeutung gewinnen werde, sehr tief herabstimmen.

---

1) E. Freund und H. Popper (Wien), Biochem. Zeitschr. **15**, 272 (1909).

2) Vergl. die sorfältigen Untersuchungen des Tanglschen Laboratoriums [P. Hári, C. Rudó und St. Cserna, L. Ornstein, Biochem. Zeitschr. **44**, 1, 40, 94, 140 (1912)], über den Einfluß intravenöser und intraperitonealer Blutinfusionen, sowie über die subkutane Ernährung mit Blutserumtraubenzuckergemischen.

3) S. v. Somogyi (Physiol. Inst., Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 125 (1911).

4) P. Rona und L. Michaelis l. c.

5) U. Friedemann und S. Isaak l. c.

E. Heilner[1]) hält es für wahrscheinlich, daß nicht sowohl die Erzeugung abnormer giftiger Zwischenprodukte des Eiweißstoffwechsels, als vielmehr die relative Resistenz sonst rasch weiter verarbeiteter Stoffe die Erscheinungen der »Anaphylaxie« herbeiführe.

Eine größere praktische Bedeutung als der parenteralen Eiweißzufuhr könnte dagegen möglicherweise der parenteralen Zufuhr hydrolytischer Eiweißspaltungsprodukte beschieden sein. Aus den über diesen Gegenstand vorliegenden Untersuchungen von *Stolte*, *Salaskin* und *Kowalewski*, *Abderhalden* und seinen Mitarbeitern, denjenigen von *Wohlgemuth*, insbesondere aber auch aus den neuesten Untersuchungen aus *Bottazzi*s Laboratorium[2]) geht mit Sicherheit hervor, daß in das Blut injizierte Aminosäuren nur zum geringeren Teile auf dem Nierenwege ausgeschieden werden, zum größeren Teile aber im Organismus verschwinden, und es liegt eigentlich kein Grund vor, weswegen ihnen nicht das Vermögen zukommen sollte, sich am Eiweißaufbau im Organismus zu beteiligen. Auch scheint es, daß man Aminosäuren in einer für den Stickstoffbedarf des Tieres sicher genügenden Menge direkt in die Venen eines Tieres einführen kann, ohne schwere Vergiftungserscheinungen befürchten zu müssen. Doch sind die über diesen Gegenstand vorliegenden Erfahrungen noch allzu spärlich, um ein definitives Urteil zu gestatten.

Das Vermögen des Organismus, parenteral zugeführte Eiweißstoffe zu verarbeiten, wird uns durch *Abderhalden*s und seiner Mitarbeiter Untersuchungen verständlich, welche an der Hand der »optischen Methode« gezeigt haben, daß das Plasma von Tieren nach parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern und hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukten das Vermögen erhält, solche abzubauen. Es scheint, daß unter diesen Umständen die Formelemente des Blutes und andere Körperzellen peptolytische Fermente an die Körpersäfte abgeben, ebenso wie nach *Abderhalden* und nach *Heilner* bei parenteraler Zufuhr zusammengesetzter Kohlehydrate, (wie Rohrzucker, Milchzucker

1) Vergl. E. Heilner (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **58**, 333 (1912); vergl. dort die **Literatur.**

2) G. Buglia (Labor. F. Bottazzi, Neapel), Zeitschr. f. Biol. **58**, 162 (1912) und frühere Arbeiten; vergl. dort die **Literatur.**

und Stärke), Fermente im Plasma neu auftreten können, welche diese Kohlehydrate spalten[1]).

Was vermag nun die parenterale Ernährung mit Zucker zu leisten? Parenterale Ernährung mit Zucker.

Es liegt in dieser Hinsicht eine Reihe von sehr interessanten Beobachtungen vor, die *W. Kautsch*[2]) kürzlich an 40 Menschen gesammelt hat. Es scheint, daß subkutane Traubenzuckerinjektionen bis zu 5% sehr gut vertragen werden; stärkere Lösungen wirken schmerzhaft. Ebenso werden intravenöse Infusionen von 1000 ccm einer 5—7prozentigen Traubenzuckerlösung ausgezeichnet vertragen; dabei erscheint nur ein geringer Bruchteil des einverleibten Zuckers im Harne. Je elender der Ernährungszustand ist, desto mehr Zucker scheint vertragen zu werden. Eine Frau mit Sepsis puerperalis, peritonealen Erscheinungen, Erbrechen und Durchfällen bekam 6 Tage hintereinander bis zu 2 Litern Zuckerlösung im Tage, deren Konzentration allmählich bis zu 9% gesteigert wurde; es gelang sie zu retten. *Kautsch* schlägt vor, die intravenöse Traubenzuckerernährung auch bei schwerem Erbrechen Hysterischer, bei der Hyperemesis gravidarum, bei schweren Magen- und Darmkatarrhen, sowie bei der Cholera zu versuchen. Intraperitoneale Injektionen einer 5prozentigen Traubenzuckerlösung bewirken nach *A. Schmidt* beim Menschen schon eine beträchtliche peritoneale Reizung[3]).

Man dachte früher, daß der Rohrzucker bei parenteraler Zufuhr vollständig in den Harn übergeht; doch trifft auch dies nach neuen Untersuchungen von *E. Heilner*[4]) und *L. B. Mendel*[5]) keineswegs zu. So wird, wenn 1—2 g pro Kilo Körpergewicht

1) Abderhaldens Arbeiten über den Nachweis eiweiß- und peptonspaltender Fermente nach parenteraler Zufuhr von artfremden und blutfremden Proteinen und Peptonen finden sich in Abderhaldens Synthese der Zellbausteine (Berlin, J. Springer, 1912, S. 119—120) zusammengestellt.

2) W. Kautsch (Augusta-Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg), Deutsche med. Wochenschr. **1911**, 8.

3) A. Schmidt und H. Meyer (Dresden), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 119 (1905).

4) E. Heilner (Labor. O. Frank, München), Zeitschr. f. Biol. **56**, 75 (1911).

5) L. B. Mendel und J. J. Kleiner (Yale Univ. New-Haven), Amer. Journ. of Physiol. **26**, 396 (1910).

Katzen oder Hunden intravenös, bzw. intraperitoneal injiziert werden, nur 65% davon im Harne ausgeschieden. Wie schon erwähnt, muß man eine fermentative Spaltung des Disaccharides im Blute, (u. zw. vielleicht durch ein ad hoc gebildetes Schutzferment), annehmen. Nach parenteraler Einverleibung von Glykogen kann ein dem Achroodextrin ähnlicher Körper in den Harn übergehen[1]). Lösliche Stärke erscheint nach schneller intravenöser Injektion im Harne, nach langsamer dagegen nicht; offenbar fällt auch sie im Blute einer Verzuckerung anheim[2]).

Parenterale Ernährung mit Fett.

Wie steht es schließlich mit der parenteralen Ernährung durch Fett?

Ich habe schon bei Besprechung des Fettstoffwechsels erwähnt, daß die seinerzeit von *Leube* empfohlene subkutane Fetternährung sich in der Praxis nicht bewährt hat und nicht bewähren konnte, da es sich herausgestellt hat, daß Olivenöl in Tropfenform beigebracht, aus dem subkutanen Gewebe nur äußerst langsam resorbiert wird, derart, daß nur wenige Gramme im Tage zur Aufsaugung gelangen[3]). Es scheint aber, daß diese Mißerfolge doch nur durch die unzweckmäßige Applikationsform verursacht waren. So geht die Resorption intraperitoneal injizierten Fettes bei Menschen und Tieren sehr rasch vor sich, wobei zu bemerken ist, daß die Ölinjektionen weniger reizend wirken, als Zucker- oder Eiweißlösungen[4]). Jedoch auch aus dem subkutanen Gewebe erfolgt die Resorption von Öl, wenn es mit Lezithin und Wasser in eine Emulsion verwandelt wird, angeblich so schnell, daß der Organismus unter Umständen die Hälfte bis dreiviertel seines Kalorienbedarfes auf diesem Wege decken kann[5]). Ich glaube, daß die praktische Medizin der Zukunft mit diesen bisher wenig beachteten Dingen zu rechnen haben wird.

1) L. B. Mendel und P. H. Mitchell (Yale Univers. New-Haven), Amer. Journ. of Physiol. **14**, 239 (1905).

2) F. Verzár (Labor. Tangl), Biochem. Zeitschr. **34**, 66 (1911).

3) H. Winternitz, Zeitschr. f. klin. Med. **50**, 80 (1903). Yandell Henderson und E. F. Crofutt, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 193 (1905). E. Heilner, Zeitschr. f. Biol. **54**, 54 (1910).

4) A. Schmidt und H. Meyer l. c.

5) L. H. Mills, Arch. int. Med. **7**, 694 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1911**, Nr. 2902.

XLVI. Vorlesung.

Methodik der Gaswechseluntersuchung. — Erhaltungsumsatz und Wachstum. — Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme.

Im Laufe dieser Vorlesungen war schon oft von Bestimmungen der Größe des Gaswechsels, des respiratorischen Quotienten und von dergleichen Dingen die Rede. Eine Aufklärung über die Methoden, die uns zur Verfügung stehen, um derartige Werte zu ermitteln, bin ich Ihnen aber bisher schuldig geblieben. Es ist nunmehr an der Zeit, daß ich das Versäumte nachhole. So will ich Ihnen denn zunächst über die Methodik der modernen Gaswechseluntersuchung[1]) soviel mitteilen, als mir zur allgemeinen biochemischen Bildung zu gehören scheint.

Methodik der Gaswechseluntersuchungen.

Ein Respirationsversuch kann einmal nach dem *Pettenkofer*schen Prinzipe in der Weise durchgeführt werden, daß das betreffende Individuum in einen abgeschlossenen Raum gebracht wird, den ein Luftstrom mittelst Pumpenwirkung passiert. Das Volumen des letzteren wird mit einer Gasuhr gemessen und ein aliquoter Teil mit Hilfe von Schwefelsäure- und Barytvorlagen auf seinen Gehalt an Wasser und Kohlensäure analysiert. Der Respirationsapparat von *Sondén* und *Tigerstedt*, dessen Respirationsraum, ein mit Zinkblech ausgeschlagenes Zimmer, so groß ist, daß er mehreren Personen gleichzeitig Aufnahme gewährt, arbeitet nach diesem Prinzipe; doch werden die ent-

Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Pettenkofer.

---

1) **Literatur über Respirationsapparate:** A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**, 458—462 (1902). W. O. Atwater, ibid. **3**, 498—512 (1904). A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 198—212 (1906). A. Loewy, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 133—144 (1908). O. Cohnheim, Physiol. d. Verdauung und Ernährung, S. 360—365 (1908).

nommenen Gasproben nach einem volumetrischen Verfahren analysiert. Die Methode funktioniert mit großer Genauigkeit, derart, daß, (wie Kontrollversuche unter Verbrennung bekannter Ölmengen ergeben haben), die Fehler für Kohlensäure kaum mehr als 2% betragen. Auch der *Jaquet*sche Respirationsapparat basiert auf dem gleichen Prinzipe.

Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Regnault und Reiset.

Dem Respirationsapparate von *Regnault* und *Reiset* liegt das Prinzip der Herstellung eines Kreisstromes zugrunde, wobei immer wieder dasselbe Gasquantum, nachdem es von Kohlensäure befreit worden ist, die Respirationskammer passieren muß und der verbrauchte Sauerstoff aus einem Gasreservoir ersetzt wird. Während dieser Apparat in seiner ursprünglichen Form nur die Untersuchung kleiner Tiere gestattete, hat *Hoppe-Seyler* nach dem gleichen Prinzipe einen Apparat konstruiert, der in seinem Respirationsraum von etwa 5 cbm immerhin einen Menschen aufnehmen konnte. Ein großer und sehr vervollkommneter Apparat nach dem gleichen Prinzipe ist der von *N. Zuntz* und *C. Oppenheimer* konstruierte große Respirationsapparat des physiologischen Institutes an der landwirtschaftlichen Hochschule in Berlin mit einem Fassungsraume von 80 Kubikmetern. Eine Tretbahn, welche beliebige Bewegungen bergauf und bergab sowie eine genau dosierbare Zugarbeit ermöglicht, ist eingebaut. Auch kann die Trachea eines innen befindlichen Tieres durch Rohrleitungen mit Meßapparaten verbunden werden, derart, daß ein getrenntes Studium der Lungenatmung und des Gaswechsels durch Haut und Darm durchgeführt werden kann. Der Apparat ermöglicht es durch besondere Vorrichtungen, jede beliebige Temperatur, Luftfeuchtigkeit und (mit Hilfe von Ventilatoren) auch jede Luftbewegung auf Menschen einwirken zu lassen, auch den Gehalt der Luft an Sauerstoff und Kohlensäure abzuändern und so gewissermaßen jedes Klima künstlich zu erzeugen. Der Apparat kann sowohl nach dem *Pettenkofer*schen Prinzipe als auch nach demjenigen von *Regnault* und *Reiset* arbeiten; gewöhnlich wird er in der letzteren Art benützt, wobei die Respirationsluft in einem 7 Meter hohen Turme durch Berührung mit einem System von Kühlröhren bis auf — 10° C abgekühlt und einem Regen von Kalilauge ausgesetzt und so vollständig von Wasserdampf und Kohlensäure befreit wird. Einen

ähnlichen, für das Studium des Gasstoffwechsels des Säuglings bestimmten Apparat besitzt die Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf. Alkoholverbrennungsversuche darin haben für die Kohlensäure nur einen mittleren Fehler von 0,4% ergeben, was als eine höchst achtenswerte Leistung bezeichnet werden muß[1]).

Respirationskalorimeter von Atwater und Benedikt.

Als der vollkommenste, bis jetzt konstruierte, Apparat zum Studium des respiratorischen und des Gesamtumsatzes muß wohl der Apparat der amerikanischen Physiologen *Atwater* und *Benedikt* bezeichnet werden. Der Respirationsraum dieses Apparates ist ein mit Tisch, Bett und Klappstuhl versehenes Zimmer, in dem das Versuchsobjekt essen, trinken, schlafen, arbeiten und sich tagelang aufhalten kann. Das Zimmer ist mittelst dreier Wände von einer doppelten Luftschichte umgeben. Es findet sich darin ein System von Wasserröhren, etwa nach Art einer Warmwasserheizung, das jeden Überschuß von Wärme wegführt; kennt man die Menge des Wassers, die den Apparat während des Versuches passiert hat und seine Temperaturzunahme, so kennt man auch die produzierte Wärmemenge. Es finden sich aber in den den Respirationsraum umgebenden Wänden ringsum Thermoelemente, sowie Systeme von Drähten zum Zwecke elektrischer Heizung. Die Thermoelemente sind mit einem Galvanoskope verbunden, dessen Nullstellung die Konstanz der Temperatur im Verlaufe des Versuches verbürgt. Ein Beobachter kontrolliert beständig die Nullstellung und korrigiert sogleich jede Abweichung, sei es durch Änderung des die Wände durchrieselnden Wasserstromes, sei es durch elektrische Heizung. So gelingt es leicht, die Temperatur eines Luftstromes von genau bekanntem Volumen derart zu regulieren, daß dieselbe beim Eintritte und beim Verlassen des Respirationsapparates die gleiche ist. Vorher und nachher entnommene Proben gestatten die Menge des vom Körper durch Lunge und Haut abgegebenen Kohlensäure- und Wasserquantums genau zu ermitteln. Entsprechende Vorkehrungen ermöglichen die Einführung von Speisen und Getränken, sowie die Entnahme der festen und flüssigen Exkrete. Werden dieselben nicht nur in Bezug auf Stickstoff, Fett, Kohlehydrate und anor-

1) N. Zuntz und C. Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. **14**, 361 (1908). A. Schlossmann, C. Oppenheimer und H. Murschhauser. Ibid.

ganische Bestandteile, sondern (mit Hilfe der Kalorimeterbombe) auch in Bezug auf ihre Verbrennungswärme analysiert, so sind alle Vorbedingungen für eine vollständige Bilanz des Kraft- und und Stoffwechsels geschaffen. Die Funktionstüchtigkeit des Apparates wird zu Beginn und am Ende jedes Experimentes durch Verbrennung eines genau bekannten Alkoholquantums kontrolliert. Um Ihnen einen Begriff davon zu geben, mit welcher Präzision der Apparat arbeitet, führe ich an, daß im Mittel von drei Jahren bei den Alkoholverbrennungsversuchen von der theoretisch berechneten Menge 100,0% an Kohlensäure, 103,1% an Wasser und 100,2% an Wärme wiedergefunden worden sind[1]). Das sind prachtvolle und bewunderungswürdige Resultate, welche, so trocken sie klingen mögen, doch das Herz jedes Freundes exakter Naturforschung höher schlagen machen können.

Methode von Zuntz und Geppert.

Die großen Fortschritte der Stoffwechsellehre wären aber nicht möglich gewesen, wenn die mit den geschilderten umfangreichen, kostspieligen und komplizierten Apparaten gewonnenen Resultate nicht durch die Methode von *Zuntz* und *Geppert* ergänzt worden wären. Dabei nimmt die Versuchsperson durch ein Mundstück atmosphärische Luft auf, während die Menge der Exspirationsluft durch eine Gasuhr gemessen wird; die Scheidung von In- und Exspirationsluft wird durch ein passendes Ventil ermöglicht. Ein kleiner Teil der Exspirationsluft wird automatisch von Zeit zu Zeit entnommen und in zwei Büretten volumetrisch analysiert. Außer der stabilen Form des Apparates hat *Zuntz* auch eine transportable Form desselben angegeben, die für Untersuchungen auf Reisen, bei Bergtouren und am Krankenbette bestimmt ist. Diese Methode eignet sich nur für kurzdauernde Versuche, (Minuten bis einige Stunden), wie z. B. insbesondere für die Feststellung der Wirkung der Muskelarbeit, einzelner Nährstoffe und Medikamente u. dgl., nicht aber für die Ermittlung des normalen Stoffumsatzes in längeren Perioden. *Magnus-Levy*[2]) urteilt über die *Zuntz*sche Methode folgendermaßen: »Zur genaueren Messung des tatsächlichen Umsatzes innerhalb der Tageseinheit oder längerer Fristen sind die 24stündigen Versuche unbedingt

1) Atwater l. c. S. 514.
2) A. Magnus-Levy l. c. S. 212.

maßgebend. Nur aus ihnen lernt man den Nährstoffbedarf usw. wirklich scharf kennen; sie sind die exakte Unterlage für die quantitative Betrachtung der wissenschaftlichen wie der praktischen Ernährungsfragen geworden. Die Methode gestattet, die Summe aller Einflüsse auf den Stoffwechsel zusammenzufassen. Dagegen ist sie weniger geeignet zur genauen Feststellung der Größe jeder einzelnen äußeren Einwirkung. Wo es sich um eine möglichst scharfe Sonderung und Bestimmung solcher handelt, haben die kurzdauernden Versuche größere Bedeutung, und, infolge der leichteren Technik, ein ungleich größeres Feld. Das gilt besonders dort, wo es sich um die Feststellung verhältnismäßig kleiner Unterschiede handelt.«

Andere Methoden.

Von anderen zur Messung des Gaswechsels bestimmten Apparaten möchte ich noch den Kopfrespirationsapparat von *E. Grafe*[1]) erwähnen, bei dem die Abdichtung mittelst eines aufblasbaren Gummikragens erfolgt; ferner einen neuen transportabeln Respirationsapparat von *Benedict*[2]); schließlich eine Vorrichtung von *Douglas*, bei der die Exspirationsluft in einem Sacke, den die Versuchsperson am Rücken trägt, gesammelt und nach Schluß des Versuches analysiert wird.

Neue, modernen Anforderungen genügende Respirationsapparate für kleinere Tiere sind ferner von *H. Murschhauser*[3]), *H. B. Williams*[4]) sowie von *F. Tangl*[5]) konstruiert worden.

Studien über den Gaswechsel von Wassertieren erfordern eine eigene Methodik, die für Beobachtungen an Fischen von *Zuntz*, gemeinsam mit *Knauthe* und *Crohnheim*[6]), für nieder-marine

---

1) E. Grafe (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 529 (1909); vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 1 (1910).

2) F. G. Benedict (Carnegie Inst., Boston), Amer. Journ. of Physiol. **24**, 345 (1909).

3) H. Murschhauser (Akad. Kinderklinik, Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. **42**, 262 (1912).

4) H. B. Williams (Cornell Univ., New-York), Journ. of biol. Chem. **12**, 317 (1912).

5) F. Tangl (Budapest), Biochem. Zeitschr. **44**, 235 (1912).

6) W. Cronheim, Zeitschr. f. Fischerei **15**, 319 (1911); Separat im Verl. Gebr. Bornträger, Berlin.

Organismen von *Jolyet* und *Regnard* sowie von *Vernon* ausgearbeitet worden ist[1]).

Ich möchte es schließlich nicht unterlassen, auf die große Bedeutung hinzuweisen, die *Rubners* Kalorimeter in der Entwicklung der Stoffwechsellehre zukommt; dieselbe verdankt dem verhältnismäßig einfachen Apparate eine Reihe der wichtigsten Funde, was mit Recht als Beleg dafür angeführt wird, daß es in der Physiologie oftmals weit mehr auf vernünftige Fragestellungen und auf präzises und geschicktes Arbeiten, als auf vollendete und kostspielige Apparate ankommt[2]). Andererseits lehrt aber auch gerade die Stoffwechsellehre, daß ohne ein gewisses Minimum von Hilfsmitteln und Hilfskräften und dem zur Beschaffung derselben erforderlichen Nervus rerum auch die besten Fragestellungen unbeantwortet und die fleißigsten Hände müßig bleiben müssen. Der erste Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie, den ich Ihnen in seiner populären Fassung (»aus Nichts wird wieder Nichts«) schon gelegentlich zitiert habe, läßt sich eben auch in der modernen Stoffwechsellehre nicht aus der Welt schaffen. Gerade in Bezug auf diesen Punkt könnte die alte Hälfte derselben von der neuen noch Manches lernen. Wenn wir uns auch leider weder eine *Carnegie*- noch eine *Rockefeller*-Institution zu beschaffen vermögen, so könnte doch gerade in der Biochemie auch schon mit bescheideneren Mitteln außerordentlich viel geleistet werden.

Frage der Anteilnahme elementaren Stickstoffes und Wasserstoffes an den Ernährungsvorgängen.

Die Fortschritte in der Methodik des Respirationsversuches haben auch die alte Streitfrage der Anteilnahme des elementaren Stickstoffes an den Stoffwechselvorgängen aus der Welt geschafft. Durch die sorgfältigen Untersuchungen von *Carl Oppenheimer*[3]), sowie von *Krogh*[4]) ist der endgültige Beweis erbracht worden, daß kein Stickstoff in freiem Zustande aus dem

---

1) Vergl. die **Literatur über die Respiration der Wasserbewohner:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, S. 121—130, Jena 1903.

2) O. Cohnheim l. c. S. 363.

3) C. Oppenheimer (Labor. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. **1**, 177 (1906); **4**, 328 (1907).

4) A. Krogh (Kopenhagen), Sitzungsber. d. Wiener Akad. **115**^{III} (1906); vergl. dort die **Literatur.**

Körper ausgeschieden wird und daß die diesbezüglichen Behauptungen anderer Autoren durch Beobachtungsfehler bedingt waren. *Oppenheimer*[1]) vermochte auch zu zeigen, daß der elementare Wasserstoff ebensowenig am Stoffwechsel beteiligt ist, wie der Stickstoff und daß auch bei hoher Wasserstofftension im Blute eine Verbrennung desselben im Stoffwechsel nicht erfolgt. Das Ammoniak, welches gelegentlich in der Ausatmungsluft gefunden wird, rührt allem Anscheine nach auch nur von Zersetzungsprozessen in der Mundhöhle und in den Bronchien her[2]).

Erhaltungsumsatz und Wachstum.

Die Möglichkeit, Respirationsversuche an Menschen von sehr langer Dauer und unter annähernd normalen Verhältnissen durchzuführen, gestattet es auch, den Erhaltungsumsatz zu bestimmen. »Als Erhaltungsumsatz«, sagt *A. Löwy*, »kann diejenige unterste Größe des Umsatzes bezeichnet werden, welche, (unter Ausschluß jeder momentanen Bedürfnissen dienenden oder vorübergehende Leistungen erzeugenden Organtätigkeit), erforderlich ist, um die dauernd ablaufenden lebenswichtigen Funktionen zu bestreiten. Dieser Erhaltungsumsatz stellt für jedes erwachsene Individuum eine konstante Größe dar, die jahre- und jahrzehntelang konstant bleibt, soferne sich nicht die körperliche Beschaffenheit des Individuums wesentlich ändert[3])«.

Will man nun den Erhaltungsumsatz[4]) (Grundumsatz) bestimmen, so ist es klar, daß dies nur bei vollkommener Körperruhe und im nüchternen Zustande geschehen kann. Ich habe schon wiederholt Gelegenheit gehabt, zu betonen, in wie hohem Grade jede Art von Muskeltätigkeit den Umsatz steigert. *Johannson* unterscheidet drei Arten von »Ruhe«. Die vollständige vorsätzliche Muskelruhe, die Bettruhe und die Zimmerruhe, bei welch letzterer es sich um eine Abwechslung von ruhigem

---

1) C. Oppenheimer (Labor. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. **16**, 45 (1908).

2) **Literatur über die Zusammensetzung der Exspirationsluft:** A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**, 463—468 (1902). A. Löwy, Ergebn. d. Physiol. **4**[I], 144—154 (1908).

3) A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 172 (1908).

4) **Literatur über den Erhaltungsumsatz:** A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 213, 222—225, 279—296 (1906). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 172—199 (1908).

Sitzen, Lesen, Schreiben und anderen leichten Beschäftigungen handelt. Es ist nun sehr lehrreich, daß der Umsatz bei Bettruhe schon um 20%, bei der Zimmerruhe aber gar um 50—60% höher ist, als bei der vorsätzlichen Ruhe. Sie werden also begreifen, daß die Ermittelung des Erhaltungsumsatzes eine keineswegs leichte Aufgabe ist. Handelt es sich doch darum, nicht nur die Tätigkeit der quergestreiften Muskeln, sondern auch diejenige der glatten Muskulatur des Magendarmkanals und der periodisch tätigen Drüsen auszuschalten. Daß dies nicht wörtlich zu nehmen ist, bedarf keiner Erwähnung; man hilft sich eben, so gut man kann und pflegt so vorzugehen, daß man den Gaswechsel im nüchternen Zustande, etwa 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, in Ruhelage und unter sorgfältigster Vermeidung aller willkürlichen Bewegungen ermittelt. Tatsache aber ist es, daß bei ein und derselben Person unter diesen Bedingungen im Laufe vieler Jahre genau derselbe Sauerstoffverbrauch und dieselbe Kohlensäureproduktion in der Zeiteinheit beobachtet zu werden pflegt[1]). Der Zustand des Schlafens und Wachens spielt dabei keine wesentliche Rolle.

Bedeutung der Oberflächenentwicklung und der Körpereiweißmasse.

Es ist leicht verständlich, daß beim Vergleiche verschiedener Individuen die Bestimmung des Erhaltungsumsatzes verschiedene Werte ergibt, die sich auch nicht ausgleichen, wenn man auf die Einheit des Körpergewichtes umrechnet. Kommt es doch nicht sowohl auf die Körpermasse, als vielmehr vor allem auf die aktive Protoplasmamasse an; ein muskelstarkes Individuum wird mehr Energie verbrauchen als ein gleich schweres, bei dem die Muskulatur durch den toten Ballast mächtiger Fettablagerungen vertreten ist. Worauf es aber in hohem Maße ankommt, ist, wie schon *C. Bergmann* um die Mitte des vorigen Jahrhunderts richtig erkannt, *Rubner* jedoch erst wirklich bewiesen hat, die Oberflächenentwicklung. Je größer dieselbe im Vergleiche zu der Körpermasse ist, desto größer ist ceteris paribus der Wärmeverlust; desto größer muß also auch die

1) So hat z. B. A. Löwy (Deutsche med. Wochenschr. **1910**, 1797) bei einer Versuchsperson bei absoluter Ruhe und Nüchternheit folgenden Sauerstoffverbrauch (cm^3 pro Minute beobachtet): im Jahre 1888: 236.0, im Jahre 1895: 227.9, im Jahre 1901: 230.7, im Jahre 1902: 238.1, im Jahre 1903: 228.0.

Wärmeproduktion sein, um die Körpertemperatur konstant zu erhalten. Da nun kleine Individuen im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine größere Oberfläche besitzen, werden sie relativ mehr Wärme produzieren müssen. Es hat sich in vielen Fällen herausgestellt, daß, während die Relation zwischen Umsatz und Körpergewicht schwankend erscheint, man zu annähernd konstanten Werten gelangt, wenn man die Stoffwechselgrößen auf die Einheit der Körperoberfläche umrechnet. An der Bedeutung dieses Faktors kann also sicherlich nicht gezweifelt werden. Die einseitige Betonung desselben dürfte aber, wie jede Einseitigkeit, über das Ziel hinausschießen. *Rubner* selbst hat festgestellt, daß der Unterschied zwischen dem Umsatze großer und kleiner Meerschweinchen auch dann noch deutlich zutage tritt, wenn der Wärmeverlust durch eine Umgebungstemperatur von 30° ausgeschaltet erscheint. Auch konnte ein analoger Unterschied im Umsatze von Kaltblütlern (Fischen) von *Jolyet* und *Regnard* sowie von *Knauthe* festgestellt werden, wo doch die Wärmeregulierung wegfällt. *E. Voit* fand, daß der Erhaltungsumsatz bei schlecht genährten Individuen unabhängig von der Körperoberfläche mit der Abnahme der Körpereiweißmasse abnimmt. Man wird, meine ich, aus diesen Tatsachen, sowie aus den Einwendungen von *Zuntz* und seinen Schülern sowie denjenigen *H. Friedenthals* u. a. den Schluß ziehen dürfen, daß der Erhaltungsumsatz außer von der Oberflächenentwicklung auch, und zwar anscheinend in erster Linie, von der Masse aktiven Protoplasmas und sicherlich noch von einer Reihe anderer Faktoren abhängt, die wir noch nicht vollkommen zu übersehen vermögen[1]).

Während das weibliche Geschlecht in Bezug auf seinen Erhaltungsumsatz hinter dem männlichen keineswegs zurücksteht, wird ein merkliches Absinken desselben im Greisenalter wahrnehmbar, während bei Kindern der Umsatz, nicht nur, wenn wir ihn auf das Kilo Körpergewicht, sondern auch, wenn

1) Vergl. A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 186 (1908). H. Friedenthal (Nicolassee bei Berlin), Zentralbl. f. Physiol. **23**, 437 (1909). J. Howland (Labor. Graham-Lusk, New York), Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 1 (1911).

wir ihn auf die Oberflächeneinheit umrechnen, noch immer wesentlich größer ist als beim Erwachsenen. Wird die Größe des Gaswechsels beim Manne mit 100 bezeichnet, so würde, nach *Magnus-Levy* und *Falck*, diejenige eines Greises etwa 78, diejenige eines Knaben etwa 110 betragen.

Energiebilanz des Säuglings.

Eine besondere Beachtung verdient die Energiebilanz des Säuglings. Auffallenderweise ist der Umsatz beim Säugling auch bei Umrechnung auf die Oberflächeneinheit während der ersten Monate auffallend niedrig und erreicht, langsam aufsteigend, erst am Ende des dritten Monates das für das Kindesalter charakteristische Niveau[1]). Die energetische Betrachtungsweise, die zuerst von *Camerer* in die Lehre von der Säuglingsernährung eingeführt worden ist, ist seitdem bei den Kinderärzten zu großem Ansehen gelangt. *Heubner* und *Rubner* haben die Energiebilanz des Säuglings in systematischer Weise zu ermitteln gesucht, indem sie von den »Rohkalorien« der Nahrung die Kalorienmenge, die mit Kot und Harn verloren ging, abzogen und so die Menge von »Reinkalorien« ermittelten, welche dem Säugling wirklich zu statten kam. Wird die Zahl der dem Organismus zugeführten Rohkalorien durch das Körpergewicht dividiert, so gelangt man zum Energiequotienten *Heubners*, welcher besagt, wie viel Kalorien ein Kind pro Kilo und Tag erhalten muß, um in befriedigender Weise zuzunehmen. Nach *Heubners* Anschauungen vermag nun ein Brustkind bei gleicher Energiezufuhr mehr Spannkraft zu speichern als ein künstlich ernährtes Kind. Weitere Bilanzversuche stammen aus den Instituten von *Tangl* und von *Zuntz*; energetische Beobachtungen über den Nahrungsbedarf des Säuglings rühren von *A. Czerny* und seinen Schülern, sowie von sehr zahlreichen Kinderärzten her. Direkte Messungen des Erhaltungsumsatzes hat in den letzten Jahren insbesondere *Schloßmann* in Düsseldorf mit Hilfe des schon vorerwähnten, allen modernen Anforderungen entsprechenden, Respirationsapparates ausgeführt. Die Säuglinge haben sich wider Erwarten bei den Respirationsversuchen ruhig benommen und auch längeren Hunger gut vertragen. Dabei wurde unabhängig vom

---

1) Vergl. A. Löwy, Handb. d. Biochem. 4^{I}, S. 189 (1908).

Alter, die Kohlensäureproduktion und der Sauerstoffverbrauch in erster Linie von der Oberfläche abhängig gefunden[1]).

Man hat sich nun weiterhin bemüht, die energetische Beobachtungsweise auch dem Studium des Wachstums zugute kommen zu lassen. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 376) erwähnt, welche Verdienste sich insbesondere *Tangl* und seine Mitarbeiter durch ihre Bemühungen, die zum Aufbaue des Embryos erforderliche Entwicklungsarbeit festzustellen, erworben haben. Wachstumsgesetze.

In Bezug auf das Wachstum des Kindes hat *C. Oppenheimer* als Erster die Aufmerksamkeit auf den Umstand gelenkt, daß, wenn man die Gewichtszunahme von Brustkindern gleichen Alters vergleicht, dieselbe der Menge aufgenommener Milch ungefähr proportional ist. Dann ist im Laboratorium von *Graham-Lusk* gezeigt worden, daß das Wachstum von Ferkeln dem Kalorienwerte der aufgenommenen Nahrung parallel verläuft und Analoges wurde von *Rost* für junge wachsende Hunde des gleichen Wurfes dargetan, die mit Fleisch, Fett und Knochenasche ernährt worden waren[2]).

Rubner ist nun durch seine systematischen und mühevollen Studien dazu gelangt, gewisse Gesetzmäßigkeiten für die Energetik des Wachstums zu statuieren.

Da ist zunächst das Gesetz des konstanten Energieaufwandes als Ausdruck der Beobachtung, daß die Kalorienmenge, die erforderlich ist, um das Gewicht eines neugeborenen Individuums (Pferd, Rind, Schaf, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen) zu verdoppeln, trotz der enormen Unterschiede der Zeiten, die bis zur Erreichung der Gewichtsverdoppelung vergehen, für die Gewichts-

1) **Literatur über die Energiebilanz des Kindes:** L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. **4**, 851—890 (1905). A. Czerny und F. Steinitz, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 441—445 (1907). E. Müller (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **5**, 193 (1907). F. Tangl (Budapest), Pflügers Arch. **104**, 453 (1904). M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. exper. Pathol. **1**, 1 (1905). P. Reyher (Berlin), Jahrb. f. Kinderheilk. **61**, 553 (1905). A. Schlossmann und H. Murschhauser (Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. **26**, 14 (1910).

2) C. Oppenheimer, Zeitschr. f. Biol. **42**, 158 (1901). M. B. Wilson, Amer. Journ. of Physiol. **8**, 197 (1902). E. Rost, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt **18**, 206 (1902).

einheit bei allen Spezies annähernd die gleiche ist. Der Aufbau von einem Kilo Körpersubstanz erfordert etwa 4800 Kalorien. Eine Ausnahme macht jedoch der Mensch, bei dem etwa die 6fache Menge erforderlich ist. Während bei den genannten Tieren von 100 zugeführten Reinkalorien etwa 34 zum Ansatze kommen (Wachstumquotient = 34), vermag der Mensch nur etwa fünf davon zu retinieren. Aus dem Gesetze des konstanten Energieaufwandes folgt, daß je kürzer die Anwuchszeit ist, desto energischer sich der Kraftwechsel vollziehen muß. Da aber die Größe des letzteren, *Rubners* Anschauungen entsprechend, eine Funktion der Oberfläche sein soll, ergibt sich die Folgerung, daß kleinere Tiere schneller wachsen müssen. *Rubner* hat aber auch versucht eine Gesetzmäßigkeit für die Lebensdauer abzuleiten; er hat die Energiemenge berechnet, welche in einem Kilogramm lebenden Protoplasmas vom Stadium vollzogenen Wachstums bis zum Tode verbraucht wird und hat gefunden, daß dieselbe wiederum für alle untersuchten Haussäugetiere dieselbe ist. Doch auch hier wird dem Menschen eine Ausnahmsstellung eingeräumt, insoferne sein Protoplasma die Fähigkeit haben soll, eine viel größere (etwa die vierfache) Energiemenge umzusetzen[1]).

So schmeichelhaft nun diese Ausnahmsstellung für die Angehörigen der Spezies Homo sapiens auch sein mag, so mußte eine von einer so auffallenden Ausnahme durchbrochene Gesetzmäßigkeit doch wohl von vornherein gegen die Gültigkeit des Gesetzes als solchen schwere Bedenken erwecken. Es hat sich nun auch weiterhin aus Beobachtungen, die von *Gerhartz* im Laboratorium von *Zuntz* ausgeführt worden sind, ergeben, daß der Erhaltungsbedarf für den wachsenden Hund nicht etwa, im Sinne von *Rubner*, eine einfache Funktion der Oberfläche ist[1]); insbesondere hat

1) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **66** (1908). Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung 1908. Kraft und Stoff im Haushalt des Lebens. Leipzig. Akad. Verlagsanstalt (1909). Rubner hat sich neuerdings (Sitzungsber. d. preuß. Akad. **1911**, 440) mit der Frage der Abnutzungsquote beschäftigt. Man hat berechnet, daß bei völlig stickstoffreier Kost etwa ein Tausendstel des gesamten Stickstoffbestandes des Körpers täglich im Harn und Kot eliminiert wird, derart, daß im Laufe einiger Jahre eine völlige Wiedererneuerung aller Organe sich vollziehen müßte.

2) H. Gerhartz (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **12**, 97 (1908).

aber *H. Friedenthal* eine Reihe von Beobachtungen, die mit *Rubner*s Wachstumsgesetzen durchaus nicht übereinstimmen, geltend gemacht[1]). Es wird für Sie jedenfalls wertvoller sein, wenn ich, statt meiner eigenen Meinung über diesen Gegenstand, das Urteil von *N. Zuntz* als eines der besten Kenner der Stoffwechselphysiologie, anführe: »Die Anschauungen *Rubner*s von der (abgesehen vom Menschen) auffallend gleichmäßigen Energiemenge, welche der wachsende Organismus verbraucht, bis er sein Gewicht verdoppelt hat, sind inzwischen durch die Ermittlungen *Friedenthal*s erschüttert und der Mensch aus der Sonderstellung, welche ihm zuzukommen schien, herausgerückt. Auch gegen den Gedanken, daß die lebende Substanz nach Umsetzung einer bestimmten Energiemenge in ihrer Leistung erschöpft sei, daß also der natürliche Tod eintrete, wenn eine bestimmte Anzahl von Kalorien pro Kilogramm Körpersubstanz umgesetzt sei, kann man manche Bedenken nicht unterdrücken. Die Art aber, wie diese Gedanken entwickelt sind, gibt jedem naturwissenschaftlich Gebildeten eine Fülle von Anregungen«[2]). So meine ich denn, daß *Rubner*s Bemühungen auf keinen Fall vergebliche sein und sicherlich der Erkenntnis des Wachstumsproblems zustatten kommen werden, wenngleich vielleicht noch viele Dezennien erforderlich sein dürften, um soviel Beobachtungsmaterial im Bereiche der verschiedenen Lebensformen auf breiter, vergleichend-physiologischer Basis zu sammeln, daß man dereinst an die Aufstellung allgemein gültiger Gesetzmäßigkeiten wird herangehen können.

Wir wenden nunmehr dem Energiewechsel nach der Aufnahme von Nahrungsstoffen unsere Aufmerksamkeit zu.

Der Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme.

Wenn der Körper nach der Nahrungsaufnahme in vollständigem, sowohl stofflichem als auch energetischem Gleichgewichte bleiben soll, muß sich der Umsatz im Sinne einer Gleichung vollziehen, welche von *Robert Tigerstedt*[3]) in folgender Weise formuliert wird:

1) H. Friedenthal, Berliner physiolog. Gesellschaft 3. Juni 1910, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 705 (1910); vergl. auch die Entgegnung von Rubner.

2) N. Zuntz, in Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 28 (1910).

3) R. Tigerstedt, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 1 (1910).

»Verbrennungswärme der Nahrung = Verbrennungswärme des Harnes und des Kotes + Wärmeverlust durch Wasserverdunstung, Kohlensäureabgabe, Leitung und Strahlung + Wärmeverlust durch Erwärmung der Ingesta + Wärmeverlust durch äußere nützliche Arbeit, die dem Körper nicht in Form von Wärme zurückerstattet wird«.

Physiologischer Nutzwert.

Wenn wir uns nun über den Nutzwert der Nährstoffe ins Klare kommen wollen, müssen wir zunächst überlegen, daß der kalorische Energiegehalt eines Nährstoffes nur dann voll zur Geltung kommen kann, wenn er im Organismus vollständig verbrennt. Das ist nun tatsächlich bei den Fetten und Kohlehydraten der Fall, bei denen die Oxydation im Stoffwechsel bis zur Kohlensäure und bis zum Wasser verläuft. Anders dagegen verhalten sich die Eiweißkörper, die ja nicht vollständig zu Kohlensäure, Wasser, Stickstoff und Schwefelsäure verbrannt werden, deren Stickstoff vielmehr im Harne in Form von Harnstoff und vielen anderen organischen Verbindungen zum Vorscheine kommt. Will man daher den physiologischen Nutzwert des Eiweißes ermitteln, so muß man von jenem Energiegehalte, welcher durch Verbrennung von Eiweiß in der kalorimetrischen Bombe ermittelt wird, jene Energiemenge abziehen, welche mit dem Harne und dem Kote verloren geht; auch muß man überdies, wenn man genau sein will, die Quellungs- und Lösungswärme des Eiweißes, sowie die Lösungswärme der Harntrockensubstanz abziehen.

In einem Versuche *Rubners*[1]) wurde z. B. für 1 g Muskeleiweiß direkt eine Verbrennungswärme von 5754,0 kleinen Kalorien gefunden; davon gingen 185,4 Kalorien mit dem Kote und 1094,5 Kalorien mit dem Harne verloren. Ferner wurden 28,8 Kalorien als Lösungs- und Quellungswärme des Eiweißes und 21,5 Kalorien als Lösungswärme der Harnsubstanzen in Abzug gebracht. Es verbleiben somit 4423,8 kleine Kalorien als spezifischer physiologischer Nutzwert für 1 g Eiweiß. Für das Eiweiß der gemischten Kost des Menschen hat *Rubner* einen etwas geringeren Nutzwert ermittelt und, wie schon erwähnt, folgende Standardzahlen aufgestellt:

1) Zit. n. F. Tangl, Ergebn. d. Physiol. 3^{II}, 45 (1909).

1 g Eiweiß	4,1	große Kalorien
1 g Fett	9,3	„ „
1 g Kohlehydrat	4,1	„ „

Etwas abweichende Standardzahlen sind von *Atwater* und von der *Zuntz*schen Schule (Eiweiß 4,31, Fett 9,46, Stärke 4,18) aufgestellt worden[1]).

Wie genau diese Werte sind, geht aus folgendem hervor: *Rubner* bestimmte bei einem Hunde die Wärmeproduktion und den Gaswechsel. Aus der Analyse dieses letzteren, sowie des Harnes und der Fäzes wurde berechnet, wieviel Eiweiß, Fett und Kohlehydrat tatsächlich verbrannt worden sei und wieviel Wärme dementsprechend der Hund produziert haben sollte. Der Vergleich dieser theoretisch berechneten mit der direkt beobachteten Wärmeproduktion ergab weitgehende Übereinstimmung, (mit einer Differenz von nur $^1/_2$—1%).

Umfang der Umsatzerhöhung.

Man hat nun die Veränderungen des Stoffwechsels nach Aufnahme einer bestimmten Nahrung bis zum Abklingen der Wirkung verfolgt. Es hat sich dabei herausgestellt, daß jede Nahrungsaufnahme eine Steigerung des Gaswechsels im Gefolge hat, welche meist innerhalb 12 Stunden abklingt. Die Steigerung der Sauerstoffaufnahme und der Wärmebildung ist nach Aufnahme von Fett am geringsten, bei Kohlehydraten größer und bei Eiweiß am größten. *Magnus-Levy* hat beobachtet, daß selbst nach Aufnahme von 200 g Butter oder Speck der Sauerstoffverbrauch 10% des Nüchternwertes selten überstieg, während nach Aufnahme einer Brotration in der ersten Stunde eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches bis 33% des Nüchternwertes betragen kann. Nach Fleischnahrung wurde eine starke und länger dauernde Steigerung des Gaswechsels beobachtet. In den Versuchen von *Johannson*, *Landergrén*, *Sondén* und *Tigerstedt* wurde an den Eßtagen, verglichen mit den Hungertagen, eine durchschnittliche Zunahme von etwa 35% beobachtet. *Rubner* hat bei einem Hunde den Kalorienbedarf ermittelt und dann an drei verschiedenen Tagen im entsprechenden Ausmaße eine ausschließlich aus Eiweiß, bzw. Fett und Kohlehydrat bestehende Nahrung verfüttert; es

1) Vergl. die **Literatur**: A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 280 (1908).

ergab sich nun am Eiweißtage eine Vermehrung der Wärmeabgabe um 19,7%, am Fetttage um 6,8%, am Kohlehydrattage um 10,2%[1]).

Es fragt sich nun, wie diese Steigerung des Umsatzes zu deuten sei.

Verdauungsarbeit.

Nach der Meinung von *Speck* sowie von *Mering* und *Zuntz* würde nun diese Steigerung des Stoffwechsels nicht von einer Verbrennung des resorbierten Materiales, vielmehr von der Verdauungsarbeit herrühren, welche letztere nicht nur die Arbeit der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, sondern auch die erhöhte Inanspruchnahme des gesamten dazugehörigen Drüsenapparates umfaßt; auch die verstärkte Herz- und Atemtätigkeit muß wohl hier in Rechnung gesetzt werden. Daß ein erheblicher Anteil der Steigerung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme auf dieses Konto zu setzen sei, kann wohl nicht bezweifelt werden. Dagegen haben viele Autoren wie *C. Voit*, *Rubner*, *Heilner*, *Magnus-Levy*, *Jaquet* u. a. gegen eine ausschließliche Betonung dieses Momentes Stellung genommen. Insbesondere aber sind gewichtige Zweifel geltend gemacht worden, ob die auffallende Steigerung des Umsatzes nach Eiweißnahrung, welche *Rubner* als spezifische dynamische Wirkung der Eiweißstoffe bezeichnet hat, wirklich durch die Verdauungsarbeit hinreichend erklärt sei[2]).

Spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißstoffe.

Ich bitte Sie, beachten zu wollen, daß die Annahme einer spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißstoffe zu dem »Gesetze der Isodynamie« keineswegs im Widerspruche steht. Während dem letzteren zufolge sich die verschiedenen Nährstoffe in Bezug auf die Wärmebildung nach dem vollen Betrage ihres physiologischen Nutzwertes gegenseitig vertreten können, demnach mit dem vollen Energiebetrag an der Wärmebildung beteiligt sind, geht nach *Rubners* Auffassung gerade bei den Eiweißkörpern ein größerer Energieanteil durch Umwandlung in Wärme für die Leistungen des Zellenlebens als solchen verloren.

1) Vergl. A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**[1], 478—486 (1908).

2) Vergl. die **Literatur** betreffend die spezifisch-dynamische Wirkung und die Verdauungsarbeit: L. B. Mendel, Ergebn. d. Physiol. **11**, 457—460 (1911).

Da nun der Wärmebildung im Organismus des Warmblüters die Aufgabe zufällt, den Wärmeverlust an der Körperoberfläche zu kompensieren, ist *Rubner* der Meinung, daß die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe am reinsten dann zutage treten wird, wenn man den Wärmeverlust an der Körperoberfläche durch eine entsprechend hohe Temperatur des umgebenden Mediums ausgeschaltet hat. *Rubner* hielt daher einen Hund bei einer Temperatur von 33°, bestimmte zunächst seinen Grundumsatz im Hungerzustande, verabreichte ihm dann jeweilig eine aus Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat bestehende Nahrung mit einem dem Hungerbedarfe entsprechenden Kaloriengehalt und beobachtete nunmehr die Wärmeproduktion. Dabei wurde eine Zunahme derselben beobachtet, welche beim Zucker 5,8%, beim Fett 12,7%, beim Eiweiß jedoch 30,9% betrug. Eine Eiweißnahrung, die dem Hungerbedarfe kalorisch gleichwertig ist, wird demnach nicht imstande sein, den Organismus im Gleichgewichte zu erhalten; vielmehr wird, wenn man den Energiebedarf im Hunger = 100 annimmt, eine Energiemenge von ca. 140 in Form von Eiweiß erforderlich sein, um das kalorische Gleichgewicht herzustellen. *Graham Lusk*[1]) bringt dies in folgendem Schema zum Ausdrucke:

Hungerbedarf an potentieller Energie = 100 Kalorien. Zugeführt werden 140 Kalorien in Form von Fleischeiweiß

40 Kalorien	100 Kalorien
= die im Eiweißabbau freiwerdende Wärmemenge, die verwertbar ist an Stelle der durch chemische Regulation zu gewinnenden Wärmemenge.	= die potentielle Energie, die für das Zellenleben verwertbar ist.

Auf die vielfach bestrittene Vorstellung *Rubners*, derzufolge das Eiweiß im Stoffwechsel in einen stickstoffhaltigen und einen stickstoffreien Anteil gespalten wird, wobei die durch Oxydation des ersteren entstehende Energie den Leistungen des Zellenlebens nicht in gleichem Maße zustatten kommen kann, wie der Energiegehalt des anderen Anteiles, möchte ich hier um so weniger eingehen, als mir diese Vorstellung durchaus hypo-

1) Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, II. Aufl. Ins Deutsche übertragen von Leo Heß, S. 141—148 (1910).

thetischer Art zu sein scheint[1]). Immerhin möchte ich darauf hinweisen, daß neue, sehr exakte kalorimetrische und gasometrische Versuche von *Williams*, *Riche* und *Graham Lusk*[2]) dafür zu sprechen scheinen, daß nach reichlicher Fleischfütterung eine Zuckerneubildung aus Eiweiß sich vollziehen dürfte (s. o. S. 229ff). Es liegt wohl auf der Hand, daß der kalorische Effekt der Fleischfütterung durch derartige Vorgänge wesentlich beeinflußt werden muß.

Was nun die Frage betrifft, worauf denn eigentlich die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes beruht und inwieweit bei den betreffenden Erscheinungen die Verdauungsarbeit beteiligt sei, könnte man meinen, daß etwa Versuche mit parenteraler Eiweißzufuhr oder mit Scheinfütterung geeignet sein sollten, dieselbe in eindeutiger Weise zu entscheiden; nach dem Urteile eines so gewiegten Kenners dieses Gegenstandes, wie es *W. Caspari*[3]) ist, scheint dies aber denn doch nicht der Fall zu sein. Manche Autoren sind geneigt anzunehmen, daß Eiweißzufuhr im Sinne eines direkten Reizes wirkt, welcher die Zellen des Körpers zu erhöhten Oxydationsprozessen anregt. Vielleicht könnten auch neuere Beobachtungen von *E. Grafe*, denenzufolge Überernährung bei Tieren und Menschen zu einer erheblichen Steigerung der Verbrennungen führt, in diesem Sinne gedeutet werden; so zeigte ein Mensch, bei dem durch eine gewaltige Überernährung innerhalb sechs Wochen eine Gewichtszunahme von 50% erzielt worden war, nicht nur nach Nahrungszufuhr, sondern auch im nüchternen Zustande eine hochgradige Steigerung der Wärmeproduktion, (in letzterem Falle um 80%)[4]).

1) Vergl. A. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 226—231 (1906).

2) H. B. Williams, J. A. Riche und G. Lusk (Cornell med. College, New York), Journ. of biol. Chem. **12**, 349 (1912).

3) **Literatur betreffend die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes:** A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 478—486 (1902). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 266—271, 277—284 (1908). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 351—375 (1901); Handb. d. Biochem. **4**[II], 1—42 (1910). W. Caspari, ibid. **4**[I], 775—778 (1911).

4) E. Grafe und D. Graham (Med. Klin., Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 1 (1911). E. Grafe und R. Koch (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 564 (1912).

Zuntz und *Hagemann* haben gefunden, daß die Steigerung des Sauerstoffverbrauches beim Pferde nach Maisfütterung um etwa 25% mehr beträgt als bei Verfütterung der gleichen Hafermenge und sie bemerken dazu, daß es sehr gewagt wäre, eine derart vermehrte Arbeit des Verdauungstraktes anzunehmen, welche den Stoffumsatz um ein Viertel erhöht; sie meinen vielmehr, es sei das wahrscheinlichste, anzunehmen, daß eine unbekannte chemische Substanz im Mais die Zellen des Tierkörpers zu erhöhten Oxydationen anregt. *Jaquet*[1]) folgert daraus, daß, wenn man eine solche Möglichkeit für den Mais zuläßt, kein Grund vorhanden sei, sie für die Eiweißkörper im allgemeinen zu bestreiten.

Dem Versuche gegenüber, die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes auf gesteigerte Nierenarbeit zurückzuführen, hat *Tangl* gezeigt, daß dieselbe auch nach Nierenexstirpation noch zutage tritt[2]).

Eine vermittelnde Stellung zwischen der *Zuntz*schen und *Rubner*schen Auffassung nimmt *Gigon* ein, demzufolge die Verdauungsarbeit eine wesentliche Rolle spielt. Wenngleich der Organismus in Bezug auf seinen Grundumsatz von der momentanen Nahrungszufuhr unabhängig ist, ist nach Eiweißzufuhr eine Steigerung der Eiweißverbrennung bemerkbar, wobei auch Vorgänge der intermediären Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrat und dieses letzteren in Fett interferieren[3]).

1) A. Jaquet l. c. S. 486.
2) F. Tangl (Budapest), Biochem. Zeitschr. **34**, 1 (1911).
3) A. Gigon (Basel), Pflügers Arch. **140**, 509 (1911).

XLVII. Vorlesung.

Oxydationsfermente.

Theoretisches über die Wirkung der Oxydasen.

Die Tatsache, daß die Nährstoffe, welche vom molekularen Sauerstoffe bei niedriger Temperatur nicht angegriffen werden, im Organismus mit der größten Leichtigkeit bis zu ihren Endprodukten verbrennen, ist eine überaus wunderbare Erscheinung. Sie werden ohne weiteres erfassen, wie merkwürdig sie ist, wenn Sie sich vergegenwärtigen, welche Hitzegrade man anwenden muß, um eine Messerspitze Eiweiß auf dem Platinbleche vollkommen zu verbrennen, während doch der Organismus große Eiweißmassen spielend und fast ebenso gründlich zerstört. Das Problem, wie denn das zu geschehen vermag, hat die Naturforscher beschäftigt, seitdem sie überhaupt begonnen hatten, auf Grund chemischer Vorstellungen über die Rätsel des Lebens zu grübeln. Es mußte sich da alsbald der Gedanke aufdrängen, daß der Sauerstoff im Organismus in einer mächtig wirksamen, »aktiven« Form tätig sei und man hat sich, nach Maßgabe der Fortschritte der chemischen Wissenschaft, ehrlich gemüht, diesem Gedanken konkrete Formen zu leihen.

Die dem originellen Kopfe *Schönbeins* entsprungene Idee einer Ozonisation des Sauerstoffes im Organismus vermochte, so sehr sie den Zeitgenossen gefallen hatte, vor der Kritik nicht zu bestehen. Fruchtbarer erwies sich die von *Hoppe-Seyler* verfochtene Vorstellung einer Aktivierung des molekularen Sauerstoffes durch Sprengung des Sauerstoffmoleküles auf dem Wege eines reduktiven Prozesses. Wenn man z. B. beobachtet, daß mit Wasserstoff beladenes Palladiumblech bei Gegenwart von Sauerstoff Indigo zu oxydieren vermag, kann man sich den Vorgang etwa folgendermaßen zurechtlegen:

$$\begin{matrix} Pd_2H & HO.H \\ + & \\ Pd_2H & HO.H \end{matrix} + O_2 = 2\,Pd_2 + 2H_2O + H_2O_2,$$

wobei also Wasserstoffsuperoxyd entsteht und oxydierend zu wirken vermag.

Traube scheint dann der Erste gewesen zu sein, der mit dem Begriffe des »Oxydationsfermentes« gewirtschaftet und den glücklichen Gedanken formuliert hat, daß im Organismus leicht oxydable (»autoxydable«) Stoffe auftreten, welche befähigt sind, den Sauerstoff in aktiver Form auf schwer angreifbare (»dysoxydable«) Substanzen, wie es die Nährstoffe sind, zu übertragen. Auf dieser Basis haben dann *Engler* und *Bach* mit ihren Mitarbeitern ihre Peroxydtheorie aufgebaut. Dabei kann man sich vorstellen, daß sich der Sauerstoff als $\begin{matrix} -O \\ | \\ -O \end{matrix}$ an die autoxydablen Substanzen anlagert und Additionsprodukte vom Typus $\ddot{R}\begin{matrix} O \\ | \\ O \end{matrix}$ (Moloxyde) oder vom Typus $\begin{matrix} \dot{R}-O \\ | \\ R-O \end{matrix}$ liefert. Als spezieller Fall einer solchen Peroxydbildung könnte das Auftreten von Wasserstoffsuperoxyd angesehen werden, in dem Sinne etwa, wie man eine oxydierende Wirkung des Zinks bei Gegenwart von Wasser und Sauerstoff gedeutet hat:

$$Zn + \begin{matrix} OH.H \\ OH.H \end{matrix} + O_2 = Zn(OH)_2 + H_2O_2.$$

Nach *Engler* und *Herzog* könnten nun derartige Oxydationen nach folgendem Schema verlaufen: $A + O_2 = AO_2$, oder auch wohl im Sinne eines Gleichgewichtes $A + O_2 \rightleftarrows AO_2$, (wie es z. B. zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin besteht). Eine zweite, an sich nicht autoxydable Substanz B (»Acceptor«) kann nun von AO_2 im Sinne $AO_2 + B = AO + BO$ oxydiert werden.

Ein Vorgang ähnlicher Art kann es uns z. B. verständlich machen, warum Indigo durch molekularen Sauerstoff nicht angegriffen wird, während, wenn man eine Indigolösung mit Benzaldehyd schüttelt, beide Substanzen oxydiert werden. Der Benzaldehyd geht namentlich durch Einwirkung des Luftsauerstoffes in Benzoyl-Wasserstoffsuperoxyd über

$$\begin{matrix} (C_6H_5.COH + O_2 = C_6H_5.CO.O) \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad H.O, \end{matrix}$$

welches nun seinerseits (unter Bildung von Benzoesäure $C_6H_5 . COOH$) auf Indigo oxydierend einwirkt.

Nun kann aber, um zu obigem Schema zurückzukehren, AO (das Oxyd des Autoxydators) auf ein weiteres Molekül des Akzeptors B oxydierend einwirken (AO + B = A + BO), derart also, daß der Autoxydator A regeneriert wird und der Schlußeffekt des ganzen Prozesses durch die Gleichung $2\,B + O_2 = 2\,BO$ gegeben erscheint. A hat also dabei als Katalysator gewirkt und einfach 2 Atome O auf zwei Atome B übertragen.

Alle diese Dinge erhalten durch Befunde von *Kastle* und *Loevenhart* ein erhöhtes physiologisches Interesse; aus denselben geht hervor, daß anorganische und organische Peroxyde (wie Blei-, Mangan-, Benzoylperoxyd) befähigt sind, eine Blaufärbung der Guajaktinktur, ebenso wie dies pflanzliche Gewebe tun, hervorzurufen[1]).

Nach diesen einleitenden Bemerkungen, welche natürlich nach keiner Richtung hin auf Vollständigkeit Anspruch erheben, können wir nunmehr an die Betrachtung der Oxydasen herangehen.

Ich kann mich hier um so eher darauf beschränken, die Hauptpunkte hervorzuheben, als kürzlich *F. Battelli* und Fräulein *Lina Stern* die gesamte, (mehr als 600 Originalarbeiten umfassende), Literatur dieses Gegenstandes in einer vortrefflichen und leicht zugänglichen Monographie zusammenfassend verarbeitet haben[2]).

Peroxydasen und Oxygenasen.

In das Wirrsal von Beobachtungen, welche mit den Oxydationsfermenten zusammenhängen, ist erst durch die umfassenden Untersuchungen von *Bach* und *Chodat* einige Ordnung gebracht worden. Wir bezeichnen, denselben folgend, als Peroxydasen jene Fermente, welche nur bei Gegenwart von Peroxyden orga-

1) **Literatur über die Theorie der Oxydasenwirkung:** J. Loeb, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. S. 30—35 (1906). W. Manchot, Verh. d. Phys.-Med. Ges., Würzburg **39** (1908) S. A. J. H. Kastle, The Oxidases, Hygienic Laboratory Bulletin **50**, 24—30 (1909). C. Oppenheimer, Die Fermente, III. Aufl. 338—341. A. Montuori, Memorie della Soc. ital. delle Scienze, Serie 3, Tomo XVI, Roma 1910. C. Engler und R. O. Herzog (Karlsruhe), Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 327 (1909). F. Battelli und L. Stern s. u. c. 251—259.

2) F. Battelli und L. Stern (Genf), Ergebn. d. Physiol. **12**, 96—268 (1912).

nischer oder anorganischer Art ihre Wirkung entfalten, indem sie deren Zerfall unter Abgabe von aktivem Sauerstoff katalytisch beschleunigen. Diese Peroxyde nun, welche man sich als zur Aufnahme von Sauerstoff befähigte Substanzen nicht fermentativer Natur vorstellen muß, die an sich nur schwach oxydierend wirken und erst durch die Berührung mit Peroxydasen zu kräftigen oxydativen Wirkungen befähigt werden, bezeichnen *Bach* und *Chodat* als Oxygenasen, — eine Bezeichnung, welche nun freilich nicht sonderlich glücklich gewählt erscheint, insoferne sie die nicht zutreffende Idee einer Fermentnatur der letzteren nahelegt. Es ist *Bach* und *Chodat* bei Verarbeitung pflanzlichen Materials verschiedener Art gelungen, die Oxygenasen und die Peroxydasen durch fraktionierte Fällung mit Alkohol u. dgl. von einander zu trennen. Während die Peroxydasen, trotz ihrer angeblichen Fermentnatur, ziemlich haltbare Substanzen sind, die unter Umständen jahrelang aufbewahrt werden können, sind die Oxygenasen außerordentlich labile Stoffe, welche, ihrer Peroxydnatur entsprechend, schon von Wasser unter Abspaltung von Wasserstoffsuperoxyd zersetzt werden. Es ist daher auch nicht weiter verwunderlich, daß, während die Peroxydasen im Pflanzenreiche in ungeheurer, man kann beinahe sagen, allgemeiner Verbreitung vorkommen, der Nachweis der Oxygenasen nur unter besonderen Umständen gelingt[1]).

Von den pflanzlichen Peroxydasen soll hier nun nicht weiter die Rede sein. Wie steht es nun aber um die Verbreitung tierischer Peroxydasen?

Fehlerquellen bei der Untersuchung der Peroxydasen.

Als ich vor einigen Jahren gemeinsam mit *E. v. Czyhlarz*[2]) daran gegangen bin, diese Frage zu beantworten, haben wir uns zunächst klar gemacht, daß die auf diesem Gebiete herrschende Verwirrung durch die Nichtbeachtung einer Reihe von wichtigen Faktoren verursacht war.

---

1) **Literatur über tierische Peroxydasen:** A. Bach und Chodat, Biochem. Zentralbl. **1**, 417 (1903). A. Bach, ibid. **9** (1909). Kastle l. c. 110—119. Vernon l. c. 216—217. Oppenheimer l. c. 342—349, 353—361, 386—390. F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 570—572 (1909). E. v. Czyhlarz und O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **10**, 358 (1907). F. Battelli und L. Stern l. c. 217—238.

2) Czyhlarz und Fürth l. c.

Da ist zunächst die Tatsache zu erwähnen, daß man, solange man an der Fermentnatur der Peroxydasen festhält, auch an ihrer grundsätzlichen Verschiedenheit von der peroxydasenähnlichen Wirkung des Blutfarbstoffes festhalten muß. Guajakonsäure und ähnliche Reagentien werden nun aber bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd von minimalen Blutmengen geradesogut in gefärbte Derivate übergeführt, wie etwa von einer pflanzlichen Peroxydase oder von einem lebenden Pflanzenteile. Angesichts der großen praktischen Schwierigkeit, Wirbeltierorgane von Blutresten vollständig zu befreien, erscheint es durchaus nicht leicht, jede Interferenz zwischen Blut- und Peroxydasenwirkung auszuschließen.

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus dem Umstande, daß die Wirkung der Peroxydasen an die Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd geknüpft ist, die Gewebe aber gleichzeitig Agentien enthalten, die später zu besprechenden Katalasen, welche Wasserstoffsuperoxyd zerstören, den Peroxydasen also entgegenwirken. Auch ist es klar, daß leicht oxydable Substanzen verschiedenster Art störend wirken können, indem sie den aktivierten Sauerstoff abfangen und so von den Reagentien ablenken.

Ein Umstand schließlich, der besonders zur Verwirrung der Oxydasenfrage beigetragen hat, ist der, daß man unter Umständen beim Zusatze von Guajakharz, (das seit *Schönbein* gewissermaßen als Universalreagens auf Oxydasen gegolten hat), in Organextrakten auch schon ohne Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd die charakteristische Blaufärbung beobachtet hat. Es hat dies zu einer Gegenüberstellung von »direkten« und »indirekten« Oxydasen geführt. Nach *Bach* und *Chodat* sind aber die ersteren nichts anderes als Gemenge von Oxygenasen (also von Peroxyden) mit Peroxydasen. Auch ist zu beachten, daß eine Guajakharzlösung sich an der Luft spontan verändern und mit peroxydartig gebundenem Sauerstoff beladen kann. Man entgeht dieser Schwierigkeit, wenn man an Stelle des Guajakharzes das wirksame Prinzip desselben, die Guajakonsäure, in chemisch reinem Zustande und frisch bereiteter Lösung gebraucht. Man wendet die Guajakonsäure, wie dies *Carlson* empfohlen hat, zweckmäßiger Weise in Kombination mit Wasserstoffsuper-

oxyd an, nicht aber in Kombination mit verharztem Terpentinöl, wie es z. B. bei der bekannten, von dem holländischen Arzte *van Deen* im Jahre 1861 angegebenen Blutprobe geschieht, indem man die Blaufärbung der Blutprobe beim Schütteln mit Guajaktinktur und altem Terpentinöl prüft. Beruht doch hier die Wirkung des Terpentinöls auf seinem zufälligen und inkonstanten Gehalte an Peroxyden, die beim Verharzungsvorgange darin entstanden sind[1]).

Jodreaktion.

Zum Nachweis von Peroxydasen in tierischen Geweben schien uns die von *Bach* und *Chodat* vielfach angewandte Jodreaktion (Jodabspaltung aus angesäuerter Jodkaliumlösung bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd und Nachweis des freigemachten Jodes durch Stärkekleister) insoferne geeignet, als, (zum Unterschiede von der Oxydation der Guajakonsäure und anderer zyklischer Chromogene), die Oxydation der Jodwasserstoffsäure unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen durch den Blutfarbstoff nicht katalytisch beschleunigt wurde. Wir vermochten so die Gegenwart echter Peroxydasen in Leukozyten (Eiterzellen), lymphoiden Geweben (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen) sowie im Sperma sicherzustellen. Wir haben aber dabei mit Nachdruck betont, daß nur dem positiven, nicht aber dem negativen Ausfalle der Reaktion Beweiskraft zuerkannt werden kann, insoferne man eine Reaktionshemmung durch Eiweißkörper und andere jodbindende Gewebsbestandteile nicht auszuschließen vermag. In der Tat konnten *J. Wolff* und *E. de Stöcklin* nachweisen, daß auch das (— ja in allen Geweben vorhandene —) Oxyhämoglobin sich unter gewissen abgeänderten Versuchsbedingungen, wenn man für eine rechtzeitige Absättigung des Jodüberschusses Sorge trägt, gegen Jodkalium und Wasserstoffsuperoxyd ähnlich wie eine pflanzliche Peroxydase verhält[2]). Dies ist nach *F. Battelli* und *Lina Stern* auch dann der Fall, wenn man bei Anstellung der Reaktion das Wasserstoffsuperoxyd durch Äthylhydroperoxyd ersetzt, ohne daß man einstweilen angeben könnte, welchem Umstande das verschiedene

1) Vergl. B. Moore und E. Whitley, Biochem. Journ. **4**, 136 (1909).

2) J. Wolff und E. de Stöcklin (Inst. Pasteur, Paris), Ann. Inst. Pasteur **25**, 319 (1911).

Verhalten des Hämoglobins den beiden Peroxyden gegenüber zuzuschreiben wäre. Immerhin bemerken auch die genannten Autoren, daß die Jodreaktion sehr oft mit Blut bedeutend schwächer ausfällt, als mit manchen Geweben, in welchen Fällen dieselbe dazu dienen könne, das Vorhandensein einer echten Peroxydase in den Geweben, unabhängig von dem darin enthaltenen Blute, anzudeuten[1]). Die Anwendung des Äthylhydroperoxyds an Stelle des Wasserstoffsuperoxyds bedeutet sicherlich einen Fortschritt, insoferne das erstere von den Gewebskatalasen nicht zerstört wird.

Oxydation von Ameisensäure.

Ein anderes Verfahren zum Nachweise der Peroxydasen in den Geweben, das wir *F. Battelli* und *L. Stern* verdanken, beruht auf dem Vermögen der Gewebe höherer Tiere, in vitro bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd die Ameisensäure unter Entwicklung von Kohlensäure zu oxydieren ($H \cdot COOH + O = CO_2 + H_2O$), wobei es sich durch Bestimmung der Kohlensäure herausgestellt hat, daß der Leber ein bedeutend stärkeres Oxydationsvermögen gegenüber der Ameisensäure zukommt, als anderen Geweben[2]).

Purpurogallin-Methode.

Eine zur Schätzung des Peroxydasengehaltes empfohlene gewichtsanalytische Methode, welche von *Bach* und *Chodat* vielfach angewandt worden ist, beruht auf der oxydativen Abscheidung des schwerlöslichen Purpurogallins aus einer Lösung von Pyrogallol.

Phenolphthalinverfahren.

Wir haben bei den gemeinsam mit *E. v. Czyhlarz* angestellten Versuchen viele Bestimmungen nach dem Phenolphthalinverfahren von *Kastle* und *Shed*[3]) ausgeführt. Wir fanden, daß die oxydative Überführung des farblosen Phenolphthalins in das bei alkalischer Reaktion schön rot gefärbte Phenolphthalein sich vortrefflich zur spektrophotometrischen Messung eignet, insofern dabei ein scharf begrenzter Absorptionsstreifen etwa in der Mitte des Spektrums auftritt. Doch wird die Verwendbarkeit

1) F. Battelli und L. Stern (Genf), Biochem. Zeitschr. **13**, 49—59 (1908).

2) F. Battelli und L. Stern (Genf), Biochem. Zeitschr. **13**, 44 (1908). Z. Sarafoff, Dissert., Genf 1908, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **39**, 528 (1909).

3) Kastle und Shed, Amer. chem. Journ. **26**, 26 (1901).

der Methode durch den Umstand wesentlich beeinträchtigt, daß eine alkalische Phenolphthalinlösung sich bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd auch spontan schnell rötet.

Leukomalachitgrünverfahren.

Wir halten es daher für einen wesentlichen Fortschritt, daß wir im Leukomalachitgrün ein Reagens gefunden haben, welches die Vorteile, nicht aber die Nachteile, des Phenolphthalins besitzt. Die Leukobase des Malachitgrüns, ihrer chemischen Zusammensetzung nach ein Triphenylmethanderivat $CH\langle^{C_6H_5}_{C_6H_4.N(CH_3)_2}$, $_{C_6H_4.N(CH_3)_2}$ ist von *R.* und *O. Adler*[1]) als äußerst empfindliches Reagens empfohlen worden, dessen farblose Lösung bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd bereits durch minimale Blutmengen in Malachitgrün umgewandelt wird. Wir haben nun gefunden, daß eine essigsaure, wasserstoffsuperoxydhaltige Lösung der Leukobase auch ein vortreffliches Reagens zum Nachweise von Peroxydasen bildet. Die Lösung bleibt relativ lange Zeit hindurch unverändert; setzt man aber ein wenig von der Lösung einer Peroxydase hinzu, so macht sich alsbald das Auftreten einer smaragdgrünen Färbung bemerkbar, welche sich mehr oder weniger schnell vertieft. Da nun eine passend verdünnte Malachitgrünlösung einen scharf begrenzten Absorptionsstreifen im mittleren Teile des Spektrums aufweist, ergibt sich die Möglichkeit, die Menge des aus der Leukobase durch Fermentwirkung neu entstandenen Malachitgrüns auf spektrophotometrischem Wege mit großer Genauigkeit quantitativ zu ermitteln. Da eine solche Beobachtung nur wenige Augenblicke in Anspruch nimmt, zudem beliebig oft und in beliebigen Zeitabständen mit derselben Probe wiederholt werden kann, ist man auch, wenn man nur wenige Kubikzentimeter derselben zur Verfügung hat, imstande, den Oxydationsvorgang schrittweise zu verfolgen und ihn in Form einer Kurve (mit der Zeit als Abszisse und der neugebildeten Malachitgrünmenge als Ordinate) graphisch zu registrieren.

Messung des Sauerstoffverbrauches.

Nach einem anderen Prinzipe wiederum arbeitet *C. Foà*, indem er die Menge des bei der Oxydation von aromatischen Substanzen (Pyrogallol, Hydrochinon u. dgl.) durch Peroxydasen verbrauchten Sauerstoffes, (entsprechend der in einem ge-

1) R. und O. Adler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 58 (1904).

schlossenen Systeme erfolgenden Druckverminderung) mit Hilfe eines *Mosso*schen Plethysmographen registriert[1]). Diese Methode ist durch *H. H. Bunzel* in Washington verbessert worden; bei seinem Verfahren sind die Reaktionsgefäße an einem im Thermostaten befindlichen Schüttelapparat befestigt und die durch den Sauerstoffverbrauch bewirkten Druckänderungen werden an Manometern abgelesen[2]).

Leistungsgrenze der Methoden.

Die abfällige Kritik, welche *Foà* an allen vorhandenen Methoden, mit Ausnahme seiner eigenen, übt, trifft für die Leukomalachitmethode sicherlich nicht zu und es ist mir höchst zweifelhaft, ob sein Verfahren dieser gegenüber wirklich einen Fortschritt bedeutet. Man kann die gesamte, durch einen Extrakt oder Gewebsbrei ausgeübte, oxydative Leistung nach den vorerwähnten und nach einigen anderen Methoden[3]) annähernd richtig schätzen und vergleichen. Aber nicht hier liegt die Hauptschwierigkeit beim Studium der Gewebsperoxydasen. Es finden sich vielmehr zwei große Steine am Wege, über die bisher die Forschung gestolpert ist: Der eine Stein ist die Unmöglichkeit, die Gewebsperoxydasen, (ebenso wie auch andere »Endoenzyme«), quantitativ aus den Geweben zu extrahieren; der andere Stein aber ist der Blutgehalt der Organe, der, da ja das Blut auch im Sinne einer Peroxydase wirkt und da dasselbe kaum vollständig beseitigt werden kann, alle Vergleiche in Bezug auf die Verschiedenheit des Peroxydasengehaltes von Organen unsicher erscheinen läßt. Daß solche Verschiedenheiten zwischen den Geweben bestehen, lehrt schon die histochemische Beobachtung. Wird z. B. ein Deckglaspräparat von Gonokokkeneiter mit einem Peroxydasenreagens, dem benzidinmonosulfosauren Natron, behandelt, so färben sich bei einer bestimmten Wasserstoffsuperoxydkonzentration nur die Leukozytengranula; auch Myelozyten aus dem Knochenmarke erweisen sich leicht färbbar, während die Lymphozyten erst bei höherer und die Erythrozyten erst bei noch höherer Wasserstoffsuperoxydkonzentration

1) C. Foà (Labor. Mosso, Turin), Biochem. Zeitschr. **11**, 382 (1908).
2) H. H. Bunzel, U. S. Department of Agriculture, Bureau of Plant Industry, Bulletin Nr. 238, Washington 1912.
3) Vergl. die **Literatur**: H. H. Bunzel l. c.

reagieren[1]). Eine andere, etwas fürwitzig klingende Frage aber ist die, ob es auch wirklich der Mühe wert ist, so unendlich viel Arbeit auf diese Dinge zu verwenden. Meine private Ansicht darüber möchte ich Ihnen aber erst dann auseinandersetzen, nachdem ich noch vorher die Probleme der Peroxydasennatur des Blutfarbstoffes und der künstlichen Peroxydasen erörtert haben werde.

Peroxydasenartige Wirkung des Hämoglobins.

Wir wollen uns nun zunächst die Frage vorlegen, ob zwischen der sauerstoffübertragenden Wirkung des Hämoglobins und derjenigen der echten Peroxydasen denn eigentlich ein prinzipieller Unterschied besteht.

Da nun die peroxydasenartige Wirkung des Hämoglobins auch dem Farbstoffkomplexe desselben, dem Hämatin, eigentümlich ist, dieses aber eine in vollstem Maße thermostabile Substanz ist, könnte man ja nun meinen, daß von einer Identität keine Rede sein dürfe, da ja die Peroxydasen, ihrer Fermentnatur entsprechend, doch von rechtswegen thermolabile Substanzen sein müßten. Man war auch früher der Meinung, daß dies der Fall sei; auch wird man im allgemeinen, wenn man ein peroxydasenhaltiges Gewebe aufkocht, die Wirksamkeit desselben verschwinden sehen. Eine prinzipielle Unterscheidung läßt sich aber darauf nicht gründen, da wir[2]) und auch andere Beobachter zuweilen Peroxydaselösungen in Händen gehabt haben, die noch in der Nähe des Siedepunktes ihre Wirksamkeit bewahrt hatten. Immerhin haben auch *Battelli* und *Stern* bei ihren Peroxydaseversuchen mit Ameisensäure eine Zunahme der Wirkung mit steigender Temperatur bis 38—40° bemerkt. Von da an bewirkte eine weitere Steigerung der Temperatur eine Verminderung der Oxydation, die bei 65° fast vollständig aufhörte; dagegen ist die Oxydation der Ameisensäure durch Hämoglobin bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd bei einer Temperatur von 55—60° bedeutend energischer als bei 38°[3]). Auch die früher, bei Gelegenheit der Melaninbildung (Bd. I, S. 527—536), ausführlich besprochenen Tyrosinasen, welche eine

1) R. Fischel, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 1557 (1910); vergl. auch: F. Winkler, Folia hämatol. **4**, 323 (1907); **5**, 17 (1908).

2) E. v. Czyhlarz und O. v. Fürth l. c. S. 367; vergl. A. van der Haar (Utrecht), Ber. d. deutsch.-chem. Ges. **43**, 1321 (1910).

3) F. Battelli und L. Stern l. c. S. 88.

besondere Abart der Peroxydasen bilden, sind in hohem Grade thermolabil.

Wir haben jedoch noch einen anderen, recht charakteristischen Unterschied zwischen der Sauerstoffübertragung durch den Blutfarbstoff und die Peroxydasen festgestellt. Als wir die mit Hilfe der spektrophotometrischen Malachitgrünmethode gewonnenen Ergebnisse graphisch registrierten, indem wir die Zeitwerte als Abszissen, die zugehörigen Mengen des Oxydationsproduktes aber als Ordinaten auftrugen, fiel es uns auf, daß die durch das Hämatin katalysierten Reaktionen annähernd durch gerade Linien veranschaulicht werden, welche unter verschiedenen Winkeln vom Koordinatenanfangspunkte ausgehen. Der Reaktion echter tierischer Peroxydasen jedoch, (die wir aus Eiterzellen gewonnen hatten), entsprechen dagegen Kurven, die nach einem stetigen, mehr oder minder steilen Anstiege plötzlich gegen die Horizontale zu abbiegen, um schließlich der Abszissenachse parallel zu verlaufen. Es stimmt dies durchaus mit dem Kurvenverlaufe überein, welchen *Bach* und *Chodat* an pflanzlichen Peroxydasen vielfach beobachtet haben. *Bach*[1]) ist daher, (ebenso wie auch *Lesser*[2]) und *Buckmaster*[3])), der Ansicht, daß das Hämatin sich etwa so verhält, wie ein chemisch definierter Katalysator, während sich die Wirkung echter tierischer Peroxydasen derjenigen anderer Fermente nähert.

Man wird also vorderhand den Blutfarbstoff als »Pseudoperoxydase« den echten Peroxydasen gegenüberstellen dürfen.

Andererseits ist wiederum *W. Madelung* der Meinung, die Aktivierung von Peroxyden durch den Blutfarbstoff sei nicht funktionell verschieden von derjenigen durch Gewebsperoxydasen, insoferne es anscheinend auch in den Geweben komplexe Eisenverbindungen gibt, welche zur Sauerstoffübertragung befähigt sein könnten; das Hämoglobin aber sei als eine Verbindung des

1) A. Bach (Genf), Biochem. Zentralbl. **9** (1909), S. A. S. 20.

2) E. J. Lesser, Zeitschr. f. Biol. **49**, 571 (1907).

3) A. Buckmaster, Journ. of Physiol. **35**, Proc. XXXV. (1907); **37**, Proc. XI. (1908).

zweiwertigen Eisens aufzufassen, die noch eine Valenz für eine lockere Anlagerung disponibel hat[1]) (s. u. Vorl. XLIX).

Bewerkenswerter Weise gibt auch der blaue respiratorische Farbstoff der Crustaceen und Mollusken, das Hämocyanin (Bd. I, S. 224), Peroxydasenreaktionen, die anscheinend mit seinem Kupfergehalte zusammenhängen[2]).

Forensisch-chemischer Blutnachweis mit Hilfe von Peroxydasenreaktionen.

Ich möchte nunmehr noch ein wenig bei einer praktischen Seite des Peroxydasenproblems verweilen, nämlich bei der Verwendung der Peroxydasenreaktionen des Hämoglobins für den forensisch-chemischen Blutnachweis. Man hat sich zu letzterem Zwecke neben jenen Methoden, welche, (wie der spektroskopische Nachweis oder die Darstellung der *Teichmann*schen Kristalle), auf einer spezifischen Eigentümlichkeit des Blutfarbstoffes basieren, auch vielfach der Peroxydasenreaktionen bedient, also jener Färbungen, welche Lösungen von Guajakharz oder Guajakonsäure, Aloin, Phenolphthalin, Leukomalachitgrün, Benzidin u. dgl. bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd und von Blut annehmen. Man hat die große Empfindlichkeit derartiger Reaktionen vielfach dazu benutzt, um Blutspritzer auf Kleidungsstücken, Wänden und Geräten aufzusuchen; doch ist diese Art von Nachweis gerade in der forensischen Praxis vor allem dadurch entwertet worden, daß es sehr zahlreiche Stoffe gibt, die, ähnlich wie der Blutfarbstoff, sauerstoffübertragend wirken; so z. B. der Rost, viele Eisen- und Kupferverbindungen, Blei- und Manganoxyd, Chlor, Brom, Jod; ferner organische Stoffe der verschiedensten Herkunft, wie Eiter, Speichel, Milch, Schweiß und sehr viele Pflanzenstoffe[3]).

Ich habe mich nun bemüht, ein Verfahren auszuarbeiten, welches die große Empfindlichkeit der Peroxydasenreaktionen verwertet, jedoch von jenen Fehlerquellen frei ist, die ihnen in

---

1) W. Madelung (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 204 (1911).

2) C. L. Alsberg, Arch. f. exper. Pathol., Schmiedeberg Festschr. S. 40 (1908). C. Fleig, C. R. Soc. de Biol. **69**, 66, 110 (1910).

3) Vergl. die **Literatur über die forensische Blutuntersuchung**: O. Leers, Die forensische Blutuntersuchung, Berlin, Verl. J. Springer (1910); vergl. auch: O. Schumm und E. Westphal (Hamburg-Eppendorf), Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 510 (1905).

ihrer älteren Form anhaften und welche die forensische Brauchbarkeit derselben in Frage stellen. Ich habe diesen Zweck durch die Kombination einer von *Leers*[1]) angegebenen Probe mit der *Adler*schen Leukomalachitgrünprobe erreicht. *Leers* bereitet aus dem blutverdächtigen Objekte durch Behandlung mit konzentrierter alkoholischer Kalilauge einen hämatinhaltigen Extrakt. Das Hämatin wird durch Ausschütteln in Pyridin gelöst, sodann durch ein Reduktionsmittel zu Hämochromogen reduziert und schließlich spektroskopisch nachgewiesen. Ich gehe zunächst ähnlich vor, wie *Leers;* dann aber wird die in einem kleinen Scheidetrichter abgetrennte, mit Blutfarbstoff beladene Pyridinlösung auf ein auf eine Glasplatte ausgebreitetes Filterpapier übertragen und eine wasserstoffsuperoxydhaltige Lösung der Leukomalachitbase in verdünnter Essigsäure hinzugefügt: Die Anwesenheit von Hämatin macht sich durch eine intensive Grünfärbung bemerkbar[2]). Bei diesem Vorgange sind nun die Fehlerquellen, die durch echte Peroxydasen, (z. B. diejenigen des Eiters, des Nasenschleims, der Milch, der Pflanzenteile), bedingt sind, durch das Kochen mit konzentrierter Kalilauge von vornherein ausgeschaltet. Aber auch die gefährlicheren anorganischen Katalysatoren kommen nicht in Betracht, da sie, insofern sie nicht schon, (wie die Eisensalze), durch die Kalilauge in Form unwirksamer Hydroxyde ausgefällt werden, doch nicht in das Pyridin übergehen. Es gelang so, Proben, die aus wenigen Fädchen blutgetränkten Gewebes bestanden, sowie Blutflecke auf Holz oder Eiseninstrumenten mit Sicherheit zu identifizieren, selbst wenn die Objekte vorher mit Wasser ausgekocht worden waren. Daher glaube ich, daß diese Probe, die in kürzester Zeit ohne besondere Apparatur ausgeführt werden kann, den Bedürfnissen der Praxis einigermaßen entsprechen dürfte.

Respiratorische Farbstoffe.

Da die Farbstoffkomponente des Blutfarbstoffes, das Hämatin, seine peroxydasenartige Wirksamkeit einbüßt, sobald man sie durch Überführung in Hämatoporphyrin ihres Eisens beraubt und da ferner *Gabriel Bertrand*, der sich um das Studium der

1) Leers l. c. S. 64—65 und Tafel II, Fig. 2.

2) Bez. der Einzelheiten des Vorganges vergl. O. v. Fürth, Zeitschr. f. angew. Chem. **24**, 1625 (1911).

Oxydasen besonders verdient gemacht hat, die Wirkung mancher derselben mit ihrem Mangangehalte in Zusammenhang bringt[1]), lag es nahe, die katalytische Wirkung der Metalle in den Mittelpunkt der ganzen Oxydasenfrage zu rücken, insbesondere aber solcher Metalle, die durch ihr Vermögen, in verschiedenen Oxydationsstufen zu existieren, befähigt erscheinen, als Sauerstoffüberträger zu dienen. Es ist sicherlich kein Zufall, daß nicht nur das Hämoglobin, sondern auch viele andere respiratorische Pigmente, die bei Wirbellosen vorkommen, wie das Echinochrom der Seeigel, das Hämerythrin, sowie das grüne Chlorocruorin mariner Würmer (vergl. Bd. I, S. 224—225), eisenhaltig sind; und wenn das blaue Hämocyanin im Blute von Mollusken und Crustaceen kupferhaltig erscheint, so sei daran erinnert, daß Kupfersalzen in besonders hohem Grade das Vermögen der katalytischen Sauerstoffübertragung zukommt[2]). Da man nun weiter erkannt hatte, daß kolloidale Metalle[3]), bzw. Metalle in Verbindung mit Kolloiden in dieser Richtung besonders wirksam sind, lag es recht nahe, die Herstellung künstlicher Oxydasen zu versuchen.

Künstliche Peroxydasen.

Es liegen nun tatsächlich sehr zahlreiche Experimente[4]) in dieser Richtung vor. So fand *Trillat*[5]), daß beim Zusammentreffen eines Mangansalzes, eines Alkalihydroxydes und eines Kolloides eine Assoziation entsteht, die den natürlich vorkommenden Peroxydasen durchaus gleicht. *Dony-Hénault*[6]) erhielt peroxydasenartige Produkte, indem er Blutserum oder eine Gummilösung bei schwach alkalischer Reaktion mit einem Mangansalz versetzte und mit Alkohol fällte, wobei sich eine Zugabe von Seignettesalz als zweckmäßig erwies, um die Aus-

1) Vergl. G. Bertrand und F. Medigreceanu, Compt. rend. **154**, 1450 (1912).

2) Vergl. H. A. Colwell, Journ. of Physiol. **39**, 358 (1909).

3) Vergl. C. Foà und A. Aggazzotti, Biochem. Zeitschr. **19**, 1 (1909).

4) **Literatur über künstliche Peroxydasen:** J. H. Kastle l. c. S. 122—131. C. Oppenheimer, die Fermente, III. Aufl. 348—351 (1909). F. Battelli und L. Stern, Ergebn. d. Physiol. **12**, 241—243 (1912).

5) A. Trillat, Compt. rend. **138**, 274 (1904) und frühere Mitteilungen.

6) O. Dony-Hénault (Inst. Solvay, Brüssel), Bull. Acad. roy. de Belgique 1907, 1908, 1909.

scheidung von Manganoxyd zu hindern. *Euler* und *Bolin*[1]) fanden, daß eine aus Luzernerklee dargestellte typische Peroxydase thermostabil und gar kein Enzym, vielmehr ein Gemisch von Neutralsalzen (besonders Kaliumsalzen) verschiedener Pflanzensäuren, (wie der Zitronen-, Apfel- und Mesoxalsäure), sei und daß solche Salze befähigt sind, in manganhaltigen Pflanzenteilen und -säften die Oxydation von Polyphenolen u. dgl. katalytisch zu beschleunigen. Mischt man nach *J. Wolff*[2]) gelbes Blutlaugensalz und Ferrosulfat in bestimmtem Verhältnisse, so erhält man blaues kolloides Ferroferrocyanür. Dieser Körper verhält sich nun ganz ähnlich wie eine Peroxydase und ist thermolabil. Nun schien aber noch die Spezifizität der Wirkung eine Besonderheit der Oxydasen zu sein; (so kann z. B. eine Tyrosinase dem Hydrochinon gegenüber versagen). Es hat sich nun aber herausgestellt, daß auch künstliche Kolloide eine derartige Spezifizität aufweisen können; so wirkt Eisen bei Gegenwart von zweibasischem Phosphat oxydierend auf Hydrochinon, bleibt aber wirkungslos, sobald man das Phosphat durch dreibasisches Zitrat ersetzt u. dgl. m. Diese und ähnliche Beobachtungen mußten nun schwerwiegende Zweifel an der Fermentnatur der Peroxydasen wachrufen. *Bertrand*[3]) betrachtet die Empfindlichkeit mancher Peroxydasen, insbesondere der »Lakkasen«, gegen Säure als eine Stütze seiner Ansicht hinsichtlich der Rolle, welche den Metallen bei der Oxydasenwirkung zukommt. Wenn man sich z. B. vorstellt, daß die Lakkase eine Manganverbindung sei, welche nach der Gleichung $RMn + H_2O = RH_2 + MnO$ leicht hydrolytisch dissoziiert, versteht man ohne weiteres, warum schon eine geringe Säuremenge die Wirkung derselben aufhebt. Eine ähnliche Rolle könnte bei anderen Peroxydasen das Eisen spielen. Demgegenüber muß aber festgestellt werden, daß es tatsächlich Peroxydasen gibt, welche auch bei saurer Reaktion wirksam sind und die frei von Mangan und auch von Eisen gefunden werden[4]).

Zweifel an der Fermentnatur der Peroxydasen.

1) H. Euler und J. Bolin (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 80 (1908); **61**, 72 (1909).

2) J. Wolff, zahlreiche Abhandlg. in den Compt. rend. und C. R. Soc. de Biol. 1908—1909; teilweise mit E. de Stoecklin; ferner Thèse, Paris 1910 und Ann. Inst. Pasteur **23**, 841 (1909); **24**, 789 (1910).

3) G. Bertrand, Ann. Inst. Pasteur **21**, 673 (1907).

4) Vergl. Bach, Ber. d. deutschen chem. Ges. **43**, 364 (1910).

Man hat sich nun weiterhin bemüht, durch das Studium der Fermentkinetik der Peroxydasen die Frage ihrer Fermentnatur aufzuklären. *Bach* und *Chodat* bemerkten bei der Oxydation des Pyrogallols durch pflanzliche Peroxydasen, daß die Menge gebildeten Purpurogallins bei überschüssiger Peroxydase den Wasserstoffsuperoxydmengen, bei überschüssigem Wasserstoffsuperoxyd aber den Peroxydasenmengen direkt proportional war und daß beider Substanzen bei dem Oxydationsprozesse aufgebraucht wurden; es könnte dies so gedeutet werden, daß sie unter Bildung eines intermediären Produktes in konstantem Verhältnisse miteinander reagieren, was eigentlich gegen eine echte Fermentreaktion spricht. Weitere Beobachtungen in ähnlicher Richtung liegen von den genannten Autoren über die Oxydation der Jodwasserstoffsäure, von *Czyhlarz* und mir über die Leukomalachitbase, von *Herzog*[1]) über die Leukobase des Brillantgrüns und das Vanillin vor; doch wäre es sicherlich verfrüht, aus allen diesen komplizierten Dingen einfache Beziehungen ableiten zu wollen. Wollen Sie auch beachten, daß die Sachlage durch die Möglichkeit der Aktivierung von »Zymogenen«[2]) kompliziert wird und daß von einer »Reindarstellung« der Peroxydasen ja vorderhand gar keine Rede sein kann, wenngleich man neuerdings wenigstens gelernt hat, Peroxydasenpräparate durch die Vorbehandlung mit Pyrogallol von beigemengten Katalasen und Oxygenasen zu befreien[3]).

Ich glaube, daß *C. Oppenheimer*[4]) den gegenwärtigen Stand der Frage ganz richtig erfaßt, wenn er meint, man müsse die wirklichen, thermolabilen Peroxydasen vorläufig noch als Fermente anerkennen. »Denn die Ergebnisse, daß verschiedene Mangan- und Eisensalzgemische qualitativ genau ebenso wirken können, beweisen an sich nichts gegen die Enzymnatur, da wir ähnliche Verhältnisse doch bei fast allen Fermenten finden. Vor allem aber spricht gegen diese Ansicht, daß man sehr wirksame Peroxydasen frei von Mangan, bzw. Eisen darstellen kann.

1) R. O. Herzog mit A. Polotzky und A. Meier (Karlsruhe), Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 247, 258 (1911).

2) A. Bach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 231 (1907).

3) A. Kasanski (Moskau), Biochem. Zeitschr. **39**, 64 (1911).

4) C. Oppenheimer l. c. S. 351.

Es hat wohl die echte Oxydasenwirkung nicht essentiell mit diesen Salzen zu tun, wenn auch gegenseitige Beziehungen vielleicht vorhanden sind. Es scheinen eben im lebenden Gewebe Vorkehrungen getroffen zu sein, daß biologische Katalysatoren, also Fermente, das leisten, was unter anderen Bedingungen auch anorganische Katalysatoren zu leisten imstande sind.«

Indophenol-Oxydasen.

Wir müssen aber jetzt auch einen Blick auf einige andere Arten von Oxydasen werfen, von denen in der Literatur vielfach die Rede ist. Da wären zunächst die Indophenoloxydasen. Die synthetische Bildung des Indophenols aus Paraphenylendiamin und α-Naphthol

$$C_6H_4(NH_2)_2+C_{10}H_7(OH)+O_2=C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\ \diagdown N=C_{10}H_6O\end{matrix}+2\,H_2O$$

ist zuerst von *Ehrlich* im Jahre 1885 in seiner klassischen Untersuchung über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus physiologischen Zwecken dienstbar gemacht worden. Vom Standpunkte der oxydativen Fermente aus haben *Röhmann* und *Spitzer* und nach ihnen sehr viele Andere[1]) die Reaktion verwertet, teilweise auch zu histochemischen Zwecken. Neuerdings hat *Vernon*[2]) versucht, ein quantitatives Verfahren zur Bestimmung der Indophenoloxydase in tierischen Geweben auszuarbeiten. Es hat sich dabei ergeben, daß jene Säugetiergewebe, welche nach *Ehrlich* mit Sauerstoff in hohem Grade gesättigt sind und intra vitam injiziertes Indophenolblau unverändert lassen, (wie die Muskeln des Herzens, der Zunge und des Zwerchfells), sehr reich an Oxydasen erscheinen. Dagegen erweisen sich Gewebe, die, (wie die Drüsen und die Mehrzahl der quergestreiften und glatten Muskeln), intra vitam Indophenolblau zu Indophenolweiß reduzieren, viel ärmer an Oxydase. Der Oxydasenreichtum der Gewebe geht also parallel mit dem Grade ihrer Sauerstoffsättigung und es drängt sich die Vermutung auf, daß es sich um eine Speicherung des Sauerstoffes in Form organischer Peroxyde oder »Oxygenasen«

1) J. Pohl, Rosell, Abelous und Biarnès u. a. **Literatur:** J. H. Kastle l. c. S. 100—103. R. Spanjer-Herford (Braunschweig), Virchows Arch. **205**, 276 (1911). W. H. Schultze (Göttingen), Zieglers Beitr. **45**, 127 (1909). F. Winkler l. c.

2) H. M. Vernon (Oxford), Journ. of Physiol. **42**, 402 (1911); **43**, 96 (1911); **44**, 150 (1912).

handelt. Sollte sich diese Vermutung bestätigen, so hätten wir es also bei dieser Reaktion mit einer Probe auf Oxygenasen zu tun. Bemerkenswerter Weise bleibt die Indophenolblausynthese in den Organen von Tieren aus, die mit Zyankali, (einem ausgesprochenen »Fermentgifte«), getötet worden sind[1]).

Purinoxydasen.

Eine andere wohlgesonderte Gruppe von oxydativen Fermenten bilden die Purinoxydasen. Es sind das jene Fermente, welche den physiologisch so bedeutsamen oxydativen Abbau der Purinbasen zu Harnsäure und dieser letzteren zu Allantoin bewerkstelligen. Ich habe Ihnen das Wissenswerteste über diesen Gegenstand schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 112 und Bd. II, S. 147) mitgeteilt und möchte daher nicht weiter bei demselben verweilen.

Aldehydasen.

Dagegen würde es schon die Forderung der historischen Gerechtigkeit verbieten, über die »Aldehydasen« mit Stillschweigen hinwegzugehen, wenngleich wir hier in ein recht dunkles Gebiet geraten. *O. Schmiedeberg* hat seinerzeit die Entdeckung gemacht, daß, wenn man arterialisiertes Blut durch eine frische Leber oder Lunge durchleitet und demselben Salicylaldehyd zusetzt, etwas Salicylsäure gebildet wird.

Jaquet vermochte sodann im Laboratorium *Schmiedeberg*s den Nachweis zu erbringen, daß auch tote Gewebe und sogar auch zellfreie Organextrakte noch Aldehyd zu oxydieren vermögen. Zur quantitativen Bestimmung der neugebildeten Salicylsäure hat bei derartigen Untersuchungen ein kolorimetrisches Verfahren gedient, welches auf der Rotfärbung basiert, die Salicylsäure mit Eisenchlorid gibt. Die Verbreitung der Aldehydase in den tierischen Geweben wurde dann von einer Reihe von Autoren untersucht[2]). *Martin Jacoby* hat im Laboratorium *F. Hofmeister*s ein Verfahren ausgearbeitet, welches gestattet, Aldehydase durch eine Kombination von Aussalzung, Alkohol- und Uranylazetatfällung eiweißfrei zu erhalten. Später

1) H. Raubitschek (Czernowitz), Wiener klin. Wochenschr. **1912**, 149.

2) Salkowski und Yamagiwa, Abelous und Biarnès, M. Jacoby, Rosell, Pfaundler, Zarichelli u. a..; vergl. die **Literatur**: M. Jacoby, Ergebn. d. Physiol. **1**[I], 233—234 (1902). H. M. Vernon, ibid. **9**, 214—216 (1910).

haben *Dony-Hénault* und *Mlle. van Duuren*[1]) das Problem der Aldehydase einer neuerlichen Untersuchung unterzogen und sich dabei überzeugt, daß bei den Untersuchungen früherer Autoren erhebliche methodische Fehler unterlaufen waren. Will man dieselben vermeiden, so muß man so vorgehen, daß man die Trennung des Salicylaldehyds von der Salicylsäure durchführt und die Bestimmung der letzteren nicht auf kolorimetrischem, sondern auf gravimetrischem Wege (als Tribromphenol) vornimmt. Es hat sich in Übereinstimmung mit *Abelous* und *Aloy*[2]) weiterhin ergeben, daß die Oxydation des Aldehyds durch die »Aldehydase« am besten bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff erfolgt und daß eine gegebene Menge der angeblichen Fermentlösung nur eine begrenzte Menge Aldehyds zu oxydieren vermag, also gar nicht nach Art eines Katalysators wirkt, derart, daß die Fermentnatur der Aldehydasen im hohen Grade zweifelhaft geworden ist; vielleicht handelt es sich auch in diesem Falle um die Wirkung von Peroxyden, welche ihren Sauerstoff auf leicht oxydable Substanzen übertragen. Die Labilität der »Aldehydasen« würde nicht dagegen sprechen.

Jetzt ist es aber an der Zeit, daß ich Sie aus dem Gestrüppe von Gelehrsamkeit, in dem wir schon allzulange Zeit verweilt haben, wieder ins Freie führe und daß wir uns die Frage vorlegen, welcher effektive Gewinn für die Erkenntnis der physiologischen Oxydationsvorgänge aus allem diesem eigentlich erwachsen ist.

Zusammenfassung.

Wir können zusammenfassend soviel sagen: In den Geweben finden sich katalytisch wirksame Agentien, die »Peroxydasen« in großer Verbreitung, die, ebenso wie der rote Blutfarbstoff, befähigt erscheinen, den Sauerstoff von Peroxyden auf sehr leicht oxydable Substanzen zu übertragen. Auch finden wir in den Angaben über die Oxygenasen, die Aldehydasen und Indophenoloxydasen Anhaltspunkte für die Annahme, daß mit Sauerstoff beladene Substanzen, welche befähigt sind, diesen an leicht oxydable Stoffe abzugeben und die wir uns etwa als Peroxyde vorstellen können, in den Geweben vorkommen. Das ist aber auch

1) O. Dony-Hénault und Mlle. J. van Duuren, Bull. Acad. roy. Belg. **1907**, 537; Arch. intern. de Physiol. **5**, 39 (1907).

2) J. E. Abelous und J. Aloy, C. R. Soc. de Biol. **56**, 222 (1904).

alles. Ob die Peroxydasen Fermente sind, oder nicht, wissen wir nicht. Es kann uns dies vom physiologischen Gesichtspunkte aus auch, im Grunde genommen, um so gleichgültiger sein, als wir ja mit bestem Willen den Begriff eines Fermentes nicht klar umgrenzen können. Früher war man in dieser Hinsicht noch etwas besser daran; was ein Ferment sei, wußte man freilich auch damals nicht; aber man pflegte sich doch dabei zu beruhigen, daß die Fermente »koagulable« Substanzen seien und ließ sie, eingestandener oder uneingestandener Weise, in dem trüben Strome der Eiweißkörper, also jener Substanzen, mit denen man doch nichts Rechtes anfangen konnte, mittreiben. Die Zeiten haben sich aber geändert und zumal, seitdem man thermostabile Fermente kennen gelernt hat, können auch die schönsten Definitionen und Hypothesen, mit denen die Wissenschaft ja auch heutigen Tages in reichstem Maße gesegnet ist, uns über die Fadenscheinigkeit des Fermentbegriffes nicht hinwegtäuschen. Wir tun also besser daran, uns einfach an das zu halten, was wir sehen und das ist der Effekt der wirklichen oder vermeintlichen »Fermente«, nämlich die katalytische Reaktionsbeschleunigung. Für unsere Frage genügt es uns also vom physiologischen Standpunkte aus vollkommen, zu wissen, daß in den Geweben irgend welche katalytische Agentien unbekannter Art vorhanden sind, welche den Sauerstoff auf leicht oxydable Substanzen zu übertragen vermögen.

Jetzt kommen wir aber erst zu dem springenden Punkte des ganzen Problemes, nämlich zu der Frage, was denn diese katalytischen Agentien oder Peroxydasen für oxydative Leistungen aufzuweisen haben.

Als man um die Mitte des vorigen Jahrhunderts auf die katalytische Wirkung des Blutfarbstoffes aufmerksam geworden war und in Erfahrung gebracht hatte, daß ein einziges winziges Tröpflein Blutes ein ganzes großes Faß voll Guajaktinktur wie mit einem Zauberschlage in einen schönen blauen Farbstoff umzuwandeln vermag, hoffte man der Lösung der großen Rätselfrage, wie der Organismus seine Verbrennungen vollzieht, nahe zu sein und alle die vielen neuen Farbenreaktionen der Peroxydasen, die allmählich aufgefunden worden sind, haben durch den Pomp ihres Auftretens dieser Hoffnung immer wieder neue Nahrung geboten

und immer wieder die Forschung verlockt, ihren Spuren zu folgen. Ich kann Ihnen aus eigener Erfahrung gestehen, daß ich mich selbst nicht eher von dem Banne der Suggestion, daß von hier aus der Weg zu den Mysterien der oxydativen Lebensprozesse führt, losmachen konnte, als bis ich mich davon überzeugt hatte, daß eine noch so wirksame Peroxydase auch nicht einmal imstande ist, ein Milligramm Zucker zu zerstören. Es liegt auch nicht der mindeste Anlaß vor, anzunehmen, daß die Oxydasen irgend etwas mit der vitalen Verbrennung der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette zu tun haben. Der Glanz der Farbenreaktionen darf uns nicht darüber täuschen, daß die Leistungen der Oxydasen in Wirklichkeit wenig imposant sind und daß sie sich auf eine sehr oberflächliche Oxydation besonders leicht angreifbarer hydroxylhaltiger, zyklischer Verbindungen, auf die Oxydation von Ameisensäure zu Kohlensäure u. dgl. beschränken. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß derartige Oxydationen physiologisch unwesentlich sein müssen. So ist die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure, die wir immerhin oxydativen Fermenten zumuten dürfen, sicherlich ein wichtiger Vorgang. Ebenso auch die Oxydation von zyklischen Eiweißspaltungsprodukten zu Melaninen, die ich seinerzeit dargetan habe und die nunmehr (vergl. Bd. I, S. 526—528) nach vielseitiger Durcharbeitung dieses Problemes dem gesicherten Besitzstande der Physiologie angehört. Auch könnten die Oxydasen noch anderweitig beim Abbau der zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküls, so z. B. (abgesehen von ihrer Rolle als »Atmungsenzyme« im Pflanzenreiche), bei der Entstehung und der Zerstörung des Suprarenins und bei allerhand Entgiftungsvorgängen im Tierkörper beteiligt sein. Den letzten Geheimnissen des Lebens hat uns aber auch das Studium der Oxydasen nicht wesentlich näher gebracht. Dieses mein Zeugnis mag Ihnen, als dasjenige eines Mannes, dem die Oxydasen viel Zeit und Mühe gekostet haben und der mit zu der Zahl derjenigen gehört, die den Oxydasen »aufgesessen« sind, unverdächtig erscheinen; denn es wäre für mich sicherlich weit erfreulicher, wenn ich heute das Gegenteil behaupten könnte.

»Begnügt man sich«, so schließen *Battelli* und *Stern* ihre Monographie, »den Oxydationsfermenten unbestimmte, nicht recht begrenzte Eigenschaften zuzuschreiben, so kann man ihnen auch

unbeschränktes Wirkungsvermögen zuerkennen und infolgedessen auch annehmen, daß sie alle im Organismus vor sich gehenden Oxydationen bewirken. In dem Falle würde aber die Bezeichnung Ferment jede genaue Bedeutung verlieren und nichts anderes als Protoplasma- oder Zellenwirkung besagen. Will man jedoch die oxydierenden Fermente als eine genau definierte Fermentklasse mit gut charakterisierten Eigenschaften auffassen, so wird natürlich die Antwort anders ausfallen. Wir werden dann zugeben müssen, daß wir in den Tiergeweben kein einziges, die Eigenschaften der bisher bekannten Oxydationsfermente aufweisendes, Agens kennen, das die Fähigkeit besitzt, Verbrennungen zu bewirken, wie es die im Tierorganismus sich vollziehenden sind und auch nur im kleinsten Maßstabe z. B. die Atmung der Muskeln zu reproduzieren. Wir sind also nicht berechtigt, zu behaupten, daß die Verbrennungen durch die Wirkung oxydierender Fermente zustande kommen, und müssen uns sagen, daß der Mechanismus dieser Verbrennungen bisher unbekannt ist[1]«.

1) F. Battelli und L. Stern, Ergebn. d. Physiol. **12**, 267—268 (1912).

XLVIII. Vorlesung.

Katalasen. — Gewebsatmung.

Katalasen. Im Anschlusse an die Besprechung der Oxydationsfermente wollen wir uns in der heutigen Vorlesung zunächst mit den Katalasen beschäftigen. Auch hier wird meine Aufgabe durch den Umstand wesentlich erleichtert, daß *F. Battelli* und Fräulein *Stern*, denen selbst an der Erforschung der Katalasen ein erheblicher Anteil zufällt, in einer neuen Monographie das ganze vorliegende Literaturmaterial kritisch gesichtet haben[1]). Da dieselbe Jedermann leicht zugänglich ist, kann ich, ohne auf Einzelnheiten einzugehen, mich mit einer Skizzierung der Hauptpunkte begnügen.

Begriff der Katalase. Als Katalasen bezeichnet man Fermente, welche befähigt sind, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu zerlegen. Da dieser Sauerstoff in molekularer, nicht aktiver Form auftritt, müssen die Katalasen von den oxydativen Fermenten scharf auseinandergehalten werden. Die Bezeichnung »Katalase« rührt von *Löw* (1901) her; die Kenntnis derselben reicht aber viel weiter zurück; schon *Schönbein* war mit ihnen vertraut und bereits *Thénard* kannte zu Anfang des vorigen Jahrhunderts die Tatsache, daß Gewebe verschiedenster Art, ebenso wie auch das Blutfibrin und wie kolloidale Edelmetalle, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen vermögen. Diese Erscheinung war auffallend genug, um die Katalasen nicht wieder von der Bildfläche der physiologischen Forschung verschwinden zu lassen. Dieselben sind lange Zeit hindurch mit den oxydativen Fermenten zusammengeworfen

1) **Literatur über Katalasen:** C. Oppenheimer, Die Fermente III. Aufl. 392—408 (1909). F. Battelli und L. Stern, Ergebn. d. Physiol. **10**, 531—597 (1910).

worden. Erst die Forschungen von *Bach* und *Chodat* haben mit dieser Begriffsverwirrung gründlich aufgeräumt. *Senter*, der die Katalase des Blutes in hämoglobinfreiem Zustande gewonnen hatte, schlug für dieselbe die Bezeichnung »Hämase« vor; doch ist dieselbe überflüssig und hat sich dementsprechend auch wenig eingebürgert.

Darstellung.

Von *F. Battelli* und *L. Stern* rührt ein Verfahren her, um Katalasepräparate von außerordentlich hochgradiger Wirksamkeit herzustellen. Man geht am besten von Pferde- oder Rinderleber aus, welche fein zerkleinert, mit Wasser längere Zeit geschüttelt und koliert wird; die Flüssigkeit wird sodann mit Alkohol gefällt, der abgetrennte Niederschlag wieder in Wasser gelöst und die Lösung wiederum mit Alkohol gefällt.

Man erhält so schließlich ein amorphes Pulver von geradezu unglaublicher katalytischer Wirksamkeit; ein Gramm davon kann in 10 Minuten bei Zimmertemperatur 4 Kilogramm Wasserstoffsuperoxyd unter Entwicklung von 1300 Litern Sauerstoffes zersetzen. Das Präparat ist dabei sehr haltbar und kann seine Wirksamkeit jahrelang ungeschwächt behalten. Nun weiß man ja, daß manche kolloidale Metalle, (wie das Platin, Palladium, Iridium und Osmium), auch außerordentlich starke kalalytische Wirkungen auszuüben vermögen; so hat man berechnet, daß eine Osmiumlösung, welche nurmehr 0,000,000,000,9 g Osmium im Kubikzentimeter enthält, Wasserstoffsuperoxyd noch deutlich zu zersetzen vermag[1]). Immerhin sind *Battelli* und *Stern* der Meinung, daß, (insbesondere wenn man das vermutlich große Molekulargewicht der Katalase in Rechnung zieht), die Wirkung ihrer Katalase unendlich viel stärker sein dürfte, als diejenige des kolloidalen Platins.

Wertbestimmung von Katalasepräparaten.

Die Wertbestimmung einer Katalase kann nach verschiedenen Prinzipien erfolgen. Man läßt eine bestimmte Menge des zu prüfenden Gewebes oder Präparates auf eine bekannte Menge Wasserstoffsuperoxydes einwirken und ermittelt nach einer gewissen Zeit entweder die entwickelte Sauerstoffmenge oder das Quantum unzersetzt gebliebenen Wasserstoffsuperoxy-

1) C. Paal mit C. Amberg und J. Gerum, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2201, 2209 (1907).

des. Man kann aber auch durch eine dynamische Meßmethode die Höhe der Quecksilbersäule messen, welche der bei der Reaktion in Freiheit gesetzte Sauerstoff zu heben, also den Druck, gegen den die Katalase zu arbeiten vermag[1]).

Wenn man die Wirkungen zweier Katalaselösungen miteinander vergleichen will, so sollte man, soviel ich sehe, das »katalytische Vermögen« derselben berechnen, welches nach *Victor Henri*[2]) auch das einzige richtige Vergleichsmittel der Wirkungsstärke zweier kolloidaler Metallösungen ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch eine solche berechnet sich aus der Gleichung $\frac{dx}{dt} = K(a-x)$, wo t die Zeit, a die Menge H_2O_2 zur Zeit o, x die Menge des zur Zeit t zersetzten H_2O_2 und k eine Konstante bedeutet und die nichts weiter aussagt, als daß die während irgend eines Zeitteilchens zerlegte Wasserstoffsuperoxydmenge der Menge des noch jeweilig vorhandenen H_2O_2 direkt proportional ist. Eine einfache Rechnung ergibt $K = \frac{1}{C} \log \frac{a}{a-x}$ und gestattet die Berechnung der Konstanten K. Will man nun die »katalytische Kapazität« ableiten, so muß man auch das Verhältnis der Menge der angewandten Metallösung zur Menge des Wasserstoffsuperoxyds in Rechnung ziehen.

Die Reaktionskinetik der Katalasenwirkung, bei der es sich nach *Senter* um eine »Reaktion erster Ordnung« handeln soll, ist von sehr zahlreichen Autoren[3]) untersucht worden. Doch kann ich auf diesen Gegenstand, der ganz in das Gebiet der physikalischen Chemie fällt, hier nicht eingehen. Zahlreiche Untersuchungen betreffen ferner die Analogien zwischen der Wirkung der Katalasen und der kolloidalen Metalle. Nach *Liebermann* kann man sich vielleicht die Platinkatalyse derart vorstellen, daß zunächst eine labile Sauerstoffverbindung des Platins entsteht, welche dann die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxydes bewirkt, (z. B. $Pt_2 + O_2 = 2\,PtO$;

1) W. Löb und P. Mulzer, Biochem. Zeitschr. **13**, 339, 475 (1908).
2) V. Henri, C. R. Soc. de Biol. **60**, 1041 (1906).
3) Senter, Raudnitz, Lockemann, Thies und Wichern, Issajew, Bredig und Faitelowitz, Euler, Herlitzka, Bach, Iscoveso, Loeb und Mulzer u. a. vergl. die Literatur bei Battelli und Stern, l. c.

$PtO + H_2O_2 = Pt + H_2O + O_2$). Nach *Schade*[1]) soll es sich aber nicht um eine intermediäre Oxydbildung handeln und auch nicht, (wie man wohl gemeint hat), um die Folgeerscheinungen einer großen Oberflächenentfaltung, sondern um elektrische Kraftwirkungen. Als Unterschied zwischen der Wirkung von Katalasen und kolloidalen Metallen ist besonders die Verschiedenheit der Empfindlichkeit gegen höhere Temperaturen sowie der Umstand geltend gemacht worden, daß die Wirkung der Katalasen eine streng spezifische ist, während kolloidale Metalle nicht nur Wasserstoffsuperoxyd zersetzen, sondern auch Guajaktinktur bläuen, Jod aus Jodwasserstoffsäure in Freiheit setzen können u. dgl. m. Eine interessante Analogie bildet das Verhalten gegen Cyanwasserstoff, der Katalasen, ebenso wie kolloidale Metalle, lähmt, und zwar derart, daß nach Vertreibung desselben das katalytische Vermögen wieder zum Vorschein kommt[2]).

Physiologische Bedeutung der Katalasen.

So wichtig nun alle diese Dinge für den physikalischen Chemiker auch sein mögen, so interessiert uns, von unserem Standpunkte aus, doch vor allem die Frage, welche Rolle denn den Katalasen im Wechselspiele der im lebendigen Organismus tätigen Kräfte zufällt.

Man hat auf diese Frage dadurch eine Antwort zu finden gehofft, daß man den Katalasengehalt von Geweben unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen verglichen hat. Leider ist dabei herzlich wenig herausgekommen.

Die mehrfach geäußerte Meinung, daß der Katalasengehalt der Gewebe ein Maß für die Intensität der sich in ihnen abspielenden Verbrennungsvorgänge abgibt, wird schon dadurch hinfällig, daß, wie *Battelli* und *Stern* gezeigt haben, die Gewebe der Natter und der Kröte katalasenreicher sind, als diejenigen der Warmblüter; auch weisen die Muskeln trotz ihrer lebhaften Atemtätigkeit nur einen sehr geringen Katalasengehalt auf[3]). Die Annahme eines Parallelismus zwischen Katalase- und Peroxy-

1) H. Schade (Kiel), Zeitschr. f. exper. Path. **1**, 603 (1905).

2) Vergl. O. Löw, Zentralbl. f. Bakteriol. II. **21**, 1 (1908). Th. Bokorny, ibid. 193.

3) Vergl. auch: E. J. Lesser (Halle), Zeitschr. f. Biol. **49**, 575 (1907).

dasegehalt der Organe ist ebenso wenig berechtigt, wie die Annahme eines Antagonismus, welche *Ostwald* jun. auf Grund einiger Beobachtungen an niederen Tieren statuieren und mit dem Probleme des Phototropismus verquicken wollte. Auch die Annahme des letztgenannten Autors, daß die Katalase bei den Befruchtungsvorgängen im Ei eine Rolle spielt, ist unzureichend begründet. Ebensowenig hat die Verfolgung des Katalasengehaltes der Gewebe während der ontogenetischen Entwicklung[1]) eindeutige Ergebnisse geliefert; in manchen Geweben erreichen die Katalasenmengen sehr frühzeitig einen Wert, der demjenigen der ausgewachsenen Individuen annähernd gleichkommt. Immerhin bringen *Battelli* und *Stern* eine sehr auffällige, wenige Tage nach der Geburt in der Leber des Meerschweinchens bemerkbare Katalasenvermehrung mit der Funktionssteigerung des Organes in Zusammenhang. Von demselben Gedankengange aus wird eine Verminderung im Katalasengehalte der bei Phosphorvergiftung fettig degenerierten Lebern bei gleichzeitiger Vermehrung der Katalasenmengen im Blute und anderen Geweben im Sinne einer »kompensatorischen Vertretung der Organe in der Katalasenproduktion« gedeutet. Meines Erachtens liegt es aber mindestens ebenso nahe, an eine Ausschwemmung der früher in der Leber fixierten Katalasen zu denken, welche durch den Blutstrom in den Geweben verteilt werden. Daß in den Blutstrom künstlich eingeführte Katalase schnell darin zerstört wird, scheint mir kein Gegengrund gegen diese Auffassung zu sein; es ist ja sehr wohl möglich, daß die künstlich isolierte Katalase schlechter gegen die zerstörenden Agentien geschützt ist, als die bei fettiger Degeneration der Leber in Zirkulation gelangende. *Battelli* und *Stern* sind der Meinung, daß die Fähigkeit, die Katalase zu inaktivieren, einer besonderen Substanz zukommt, die sie Antikatalase nennen. Als echter Serumantikörper kann eine solche aber nicht aufgefaßt werden, da (nach *de Waele* und *Vandevelde*) mit den in der Immunitätsforschung üblichen Methoden sich weder im normalen Serum noch nach Immunisierung

1) Battelli und Stern l. c. L. B. Mendel und C. S. Leavenworth (Yale Univ. New-Haven), Amer. Journ. of Physiol. **21**, 85 (1908). G. Tallarico (Pavia), Arch. di Farmacol. **7**, 535 (1908).

etwas dergleichen nachweisen läßt[1]). Ferner nehmen *Battelli* und *Stern* an, daß die Fähigkeit des Serums und der Extrakte vieler Gewebe, die zerstörende Wirkung der »Antikatalase« auf die Katalase zu verhindern, einer besonderen Substanz, der Philokatalase, zukommt. Die Aktivierung der »Philokatalase« soll wieder Sache einer besonderen Substanz, des »Aktivators der Philokatalase« sein. In Bezug auf eine derartige Terminologie möchte ich aber doch darauf hinweisen, daß eine ganze Summe komplizierter physikalisch-chemischer Faktoren in ihrer Zusammenwirkung jene Effekte auszulösen imstande sein dürfte, welche mit den Worten »Katalase, Antikatalase, Philokatalase, Aktivator der Philokatalase«, bezeichnet werden. Will man also mit einem solchen Namen die unbekannte Summe derartiger Energieäußerungen undefinierter physikalisch-chemischer Faktoren bezeichnen, so ist schließlich nichts dagegen einzuwenden; für die Vorstellung, daß es sich dabei um »besondere Substanzen« handeln müsse, liegt aber, soweit ich sehe, bisher kein Anhaltspunkt vor.

Was nun weitere Versuche zur Deutung der Katalasenwirkung betrifft, ist die Vorstellung, daß die Katalasen mit dem Umsatze des Fettes[2]) irgend etwas zu tun haben, ganz unzureichend begründet. Gegen die Annahme von *Löw*, daß die Katalasen dazu bestimmt seien, die lebenden Zellen gegen die Giftwirkung des bei den Oxydationsvorgängen angeblich auftretenden Wasserstoffsuperoxyds zu schützen, haben *Bach* und *Chodat* geltend gemacht, daß dieses letztere gar nicht besonders giftig ist; (können doch manche niedere Pflanzen in 1prozentigem Wasserstoffsuperoxyd sehr wohl gedeihen). Wenn wiederum von anderer Seite her die Meinung vorgebracht worden ist, daß die Katalasen den Organismus angeblich gegen die Peroxydasen schützen sollen[3]), so muß dem gegenüber betont werden, daß nach *Bach* und *Chodat* in einem Systeme H_2O_2+Peroxydase+oxydable Substanz+Katalase die Katalase die oxydierende Wirkung der Peroxydase

1) H. de Waele und A. J. J. Vandevelde (Gent), Biochem. Zeitschr. **9**, 264 (1908).

2) H. Euler (Stockholm), Hofmeisters Beitr. **7**, 1 (1906).

3) A. Herlitzka, Rendic. Accad. dei Lincei **16**, 473 (1907) und frühere Arbeiten.

nicht im geringsten stören muß, vielmehr nur den von der Peroxydase nicht verbrauchten Wasserstoffsuperoxydrest zersetzt[1]).

Schließlich sei gegenüber der Meinung von *Jolles*[2]) und *W. Ewald*[3]), derzufolge Katalasen die Sauerstoffabspaltung aus dem Oxyhämoglobin zu erleichtern vermögen, festgestellt, daß *E. v. Czyhlarz* und ich[4]) kräftig wirksame Katalase unfähig gefunden haben, die Oxydation des Ammoniumsulfids durch Oxyhämoglobin, sowie diejenige des Phenolphthalins durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Hämatin zu beschleunigen. Für die Annahme einer oxydativen Wirksamkeit der Katalasen liegt also gar kein Anhaltspunkt vor.

Wenn wir nun zurückblicken, müssen wir ehrlicherweise eingestehen, daß wir nicht nur nichts Positives über die physiologische Wirksamkeit der Katalasen wissen, sondern auch, daß wir nicht einmal wissen, ob ihnen überhaupt irgend eine tiefgehende physiologische Bedeutung zukommt und ob sie nicht etwas ganz Zufälliges und Nebensächliches sind. Ich pflege alljährlich den Studenten in meiner Vorlesung den Versuch vorzuführen, daß ich einige Tropfen frischen Blutes in ein großes Becherglas bringe und dann Wasserstoffsuperoxyd dazugieße; wenn sich dann unter mächtiger, voluminöser Schaumentwicklung die Reaktion stürmisch vollzieht, wundern und freuen sich die Hörer und auch ich wundere und freue mich immer wieder über die merkwürdige und imposante Naturerscheinung. Aber ist damit gesagt, daß dieselbe irgend etwas mit den Lebensvorgängen zu tun habe? Ist es nicht denkbar, daß die Physiologen auch den Katalasen gerade wegen ihres imposanten Auftretens »aufgesessen« sind? Bitte, mißverstehen Sie mich nicht! Ich behaupte nicht, daß dies wirklich der Fall ist; aber ich halte es immerhin für möglich.

Gewebsatmung.

Man hat nun, nachdem die Oxydasen und Katalasen die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt hatten, auf anderen Wegen versucht, dem Probleme der Verbrennungsvorgänge im Organismus beizukommen.

1) Vergl. Battelli und Stern l. c. S. 594.
2) A. Jolles, Fortschr. d. Med. **22**, 1229 (1904).
3) W. Ewald, Pflügers Arch. **116**, 334 (1907).
4) E. v. Czyhlarz und O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **10**, 389 (1907).

Hauptatmung und akzessorische Atmung.

Ich möchte Ihnen da zunächst über die systematischen Untersuchungen von *F. Battelli* und *L. Stern* berichten. Dieselben unterscheiden zwischen der Hauptatmung und der akzessorischen Atmung der tierischen Gewebe. Die erstere ist der weitaus wichtigere, jedoch auch bei weitem labilere Vorgang, der an die Vitalität der Zellen geknüpft ist. In vielen Geweben (besonders reichlich in den Muskeln) findet sich ein Agens unbekannter Art, das »Pnein«, welches die Hauptatmung der Gewebe zu steigern vermag, wenn dieselbe nach dem Tode des Tieres allmählich schwächer geworden ist. Durch Auswaschen von »Pnein« größtenteils befreite Gewebe weisen nur eine sehr geringe Atemtätigkeit auf, die aber durch Zusatz von Pnein sehr gesteigert werden kann. Das Pnein wird demnach als »Aktivator des fundamentalen Atmungsprozesses« angesehen, während es keinen Einfluß auf die akzessorische Atmung ausübt. Das Pnein ist angeblich eine gegen Siedehitze, Pepsin und Trypsin beständige, wasserlösliche, dialysable Substanz, die in Alkohol wenig und in Äther gar nicht löslich ist. In verschiedenen tierischen Geweben findet sich ferner ein Agens, welche die Hauptatmung herabsetzt; dasselbe wird als »Antipneumin« bezeichnet.

Während die Hauptatmung nicht durch fermentartige Agentien bedingt sein dürfte, ist dies bei der akzessorischen Atmung anscheinend der Fall. Die Sauerstoffaufnahme bei derselben ist nicht unter allen Umständen von einer Kohlensäureentwicklung begleitet. Während die Hauptatmung, wie erwähnt, sehr labiler Natur ist, kann sich die akzessorische Atmung 24 Stunden und länger in den Geweben intakt erhalten. Wird ein fein zerriebenes Gewebe mit Alkohol oder besser noch mit Azeton behandelt und schnell im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, so erhält man ein Gewebspulver, das nicht unerhebliche Mengen Sauerstoffs aufzunehmen und Kohlensäure zu produzieren befähigt ist.

Die Gewebsatmung wird durch Gifte, wie Blausäure, Oxalate und Natriumfluorid geschädigt, von geringen Alkalikonzentrationen dagegen vergrößert; ebenso steigert Zusatz von Glukose, Zitronen-, Apfel- und Fumarsäure den Gasaustausch der Gewebe unter Umständen recht erheblich; dieselben sind ferner befähigt, Äthylalkohol zu Aldehyd und diesen zu

Essigsäure zu oxydieren, sowie Bernsteinsäure zu Apfelsäure ($COOH . HC_2 . CH_2 . COOH \rightarrow COOH . CH(OH) . CH_2 . COOH$ umzuwandeln[1]).

Versuche in ähnlicher Richtung sind von *Olav Hanssen* im Laboratorium *F. Hofmeisters*[2]) ausgeführt worden. Dabei wurden die zerkleinerten Gewebe bei Körpertemperatur in Flaschen unter Durchleitung von Sauerstoff geschüttelt und die abströmenden Gase auf ihren Kohlensäuregehalt geprüft. In ähnlicher Richtung bewegen sich auch die Versuche von *Harden* und *Maclean*, aus denen hervorgeht, daß isolierte Gewebe unter den gewählten Bedingungen in einer Sauerstoffatmosphäre nicht mehr Kohlensäure aus Zucker produziert haben, als wie in einer Stickstoff- oder Wasserstoffatmosphäre[3]). *Buytendyk* wiederum ging derart vor, daß er die Gewebe in einem abgemessenen Quantum einer geeigneten Salzlösung einschloß und die Erniedrigung des Sauerstoffgehaltes derselben bestimmte; auch unter diesen Bedingungen konnte die Hauptatmung von der akzessorischen Atmung leicht unterschieden werden[4]). Schließlich hat *Lussana* derartige Versuche unter noch »physiologischeren« Bedingungen, außer mit physiologischer Kochsalzlösung auch mit Blutserum und mit Blut ausgeführt; dabei erwies sich die Atmung im körpereigenen Serum als weniger lebhaft, als in physiologischer Kochsalzlösung; nach Nierenexstirpation sollen sich im Blute angeblich Substanzen anhäufen, welche die Gewebsatmung ungünstig beeinflussen[5]).

Reduzierende Gewebsbestandteile.

Ein anderer Kreis von Erscheinungen, welche man mit den Vorgängen der Gewebsatmung in Zusammenhang zu bringen pflegt, umfaßt das reduzierende Vermögen von Organen und Organbestandteilen.

1) F. Battelli und L. Stern, Biochem. Zeitschr. **21**, 488 (1909); **28**, 145 (1910); **30**, 172 (1910); **31**, 478 (1911); **33**, 315 (1911); **36**, 114 (1911); Ergebn. d. Physiol. **12**, 215—216 (1912).

2) O. Hanssen (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. **22**, 433 (1909).

3) A. Harden und H. Maclean, Journ. of Physiol. **43**, 34 (1911).

4) F. J. J. Buytendyk (Utrecht), VIII. Int. Physiol. Kongr., Wien, 27.—30. September 1910.

5) F. Lussana (Bologna), Arch. di Fisiol. **6**, 269 (1909); **8**, 239 (1910); **9**, 575 (1911).

Paul Ehrlich hat gelegentlich seiner Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus Tieren Methylenblau injiziert. Dieser Farbstoff wird durch Reduktion in seine Leukoverbindung umgewandelt; durch Oxydation dieser Leukoverbindung kann der ursprüngliche Farbstoff wieder regeneriert werden. Es ließ sich nun bei den mit Methylenblau injizierten Tieren leicht feststellen, in welchen Organen der blaue Farbstoff seine Färbung behalten hatte und in welchen er entfärbt worden war, um beim Zutritte atmosphärischer Luft wieder regeneriert zu werden. Die Reduktion des Methylenblaus in den Geweben kann durch Titration mit Titanchlorid verfolgt werden[1]). Es sind aber im Organismus noch zahlreiche andere Beispiele von Reduktionswirkungen gelegentlich beobachtet worden: so die Reduktion von Nitraten zu Nitriten, von Arsensäure zu arseniger Säure, von Nitrobenzol zu Anilin, von Jodaten zu Jodiden, von Telluraten zu Tellur; von Schwefel zu Schwefelwasserstoff u. dgl. m.[2]).

Derartige Reduktionswirkungen sind nun von manchen Autoren in dem Sinne gedeutet worden, daß diese die Existenz reduzierender Fermente (Reduktasen) annahmen. So schrieb *de Rey-Peilhade* die Reduktion von fein emulgiertem Schwefel zu Schwefelwasserstoff, welche manche Gewebe zu vollziehen vermögen, einem Fermente, dem »Philothion«, zu, dessen physiologische Aufgabe darin bestehen sollte, in die Gewebe gelangenden Sauerstoff zu Wasser zu reduzieren[3]).

Alle diese Beobachtungen erscheinen nun aber in einem ganz neuen Lichte, seitdem *Heffter*[4]) dieselben einem systematischen Studium unterworfen hat. Es hat sich dabei herausgestellt, daß

1) H. Wichern (Leipzig), Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 365 (1908).

2) **Literatur über die Reduktionswirkungen der Gewebe:** A. Heffter, Mediz. naturw. Arch. **1**, 82—103 (1907). T. Tunberg, Ergebn. d. Physiol. **11**, 328—344 (1911).

3) Vergl. auch: D. F. Harris (Birmingham), Biochem. Journ. **5**, 143 (1910). A. Montuori, Memorie della Soc. ital. delle Scienze, Serie III. **16**, 237 (1910); Arch. ital. de Biol. **55**, 197 (1911).

4) A. Heffter l. c. und Hofmeisters Beitr. **5**, 213 (1904); Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg-Festschr. 253 (1908). B. Straßner (Labor. Heffter), Biochem. Zeitschr. **29**, 295 (1910).

sicherlich ein großer Teil jener Erscheinungen, welche mit der Autoxydabilität und dem Reduktionsvermögen des Protoplasmas zusammenhängen, durch die Gegenwart von Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) bedingt ist. Die schöne Violettfärbung, welche das Nitroprussidnatrium mit Alkalisulfiden gibt, gestattet es, den Sulfhydrylgruppen nachzugehen. *Arnold* vermochte festzustellen, daß zahlreiche Eiweißkörper die Reaktion geben, und daß dieselbe in enteiweißten Organextrakten durch die Gegenwart von Cystein $\begin{matrix}CH_2.SH\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{matrix}$ bedingt sein kann[1]). Die Art und Weise nun, wie Sulfhydrylgruppen mit Sauerstoff reagieren, wird durch die Autoxydation des Thiophenols $C_6H_5.SH$ illustriert[2]), welches beim Schütteln mit Luft Sauerstoff aufnimmt, wobei Wasserstoffsuperoxyd intermediär entsteht. Nach *Heffter* läßt sich dementsprechend die Reaktion der Sulfhydrylgruppen in den Geweben in folgender Weise schematisieren:

$$2\,R.SH + O_2 = \begin{matrix}R{-}S\\|\\R{-}S\end{matrix} + H_2O_2; \qquad 2\,R.SH + H_2O_2 = \begin{matrix}R{-}S\\|\\R{-}S\end{matrix} + 2H_2O.$$

In dieser Art konnte man sich etwa den (sich spontan und bei niederer Temperatur vollziehenden) Übergang des Cysteins in das Cystin vorstellen.

»Die Hauptergebnisse der vorliegenden Untersuchungen«, sagt *Heffter*[3]), »lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Reduktionen des Methylenblaus, des Schwefels, der Telluroxyde usw. durch tierische und pflanzliche Zellen keine Fermentwirkungen sind.[4]) Sie sind zurückzuführen auf die Anwesenheit eiweißartiger Stoffe, die eine oder mehrere Sulfhydrylgruppen enthalten. Der leicht bewegliche Wasserstoff dieser Gruppe vermag, wie aus dem Verhalten des Cysteins und ähnlicher Verbindungen hervorgeht,

---

1) V. Arnold (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 300, 314 (1911).

2) Nach Engler und Broniatowski.

3) A. Heffter, Med. Naturw. Arch. **1**, 103 (1907).

4) Auch Abelous, Iscoveso u. a. haben Zweifel an der Fermentnatur der Reduktasen geäußert.

starke Reduktionswirkungen auszuüben. Er ist auch fähig, sich direkt mit molekularem Sauerstoff zu vereinigen. Daher sind die Sulfhydrylverbindungen der Gewebe autoxydabel. Hierdurch ist wenigstens teilweise die Sauerstoffaffinität der Zellen zu erklären, andererseits die Möglichkeit der Wasserstoffsuperoxydbildung gegeben«. Gewisse Gewebsbestandteile können dabei als Katalysatoren wirken und die durch die Sulfhydrylgruppen bewirkte Reduktion beschleunigen.

Man würde jedoch zu weit gehen, wenn man alle Reduktionswirkungen der Gewebe auf die Wirkung von Sulfhydrylgruppen zurückführen wollte. So scheint z. B. die Reduktion der Nitrate und des Nitrobenzols auf einer anderen Grundlage zu beruhen[1]). Man ist insbesondere durch die Untersuchungen *S. Fränkel*s und seiner Mitarbeiter[2]) auf die kräftige reduktive Wirkung mancher ungesättigter Gewebsphosphatide aufmerksam geworden. Da wir aber einstweilen gar keinen Anhaltspunkt dafür haben, daß derartige Reduktionen bei den vitalen Verbrennungen wirklich beteiligt sind, erscheint es verfrüht, auf diese Befunde eine »Theorie der Gewebsatmung durch Intermediärkörper« basieren zu wollen.

Sauerstoffzehrung im Blute.

Im Anschlusse an das Problem der reduzierenden Gewebsbestandteile wenden wir uns nunmehr der Frage der Sauerstoffzehrung im Blute zu. Nachdem es schon bekannt war, daß Blut, welches längere Zeit gestanden hatte, sauerstoffärmer wird, ist durch Arbeiten von *Eduard Pflüger* und von *Alexander Schmidt* aus den sechziger Jahren der Nachweis erbracht worden, daß aus dem aus der Ader gelassenen Blute nicht unbeträchtliche Sauerstoffmengen unter gleichzeitiger Kohlensäurebildung verschwinden können. Als man nun auf die Suche nach den reduzierenden Stoffen ging, von denen man annahm, daß sie sich im Erstickungsblute besonders reichlich anhäufen müßten, stellte es sich bald heraus, daß nur die Blutkörperchen, nicht aber das Serum des Erstickungsblutes, Sauerstoff zu binden vermögen, und daß

1) Vergl. auch: A. Bach, Arch. Sc. nat. Genève **32**, 27 (1911), zit. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1911**, Nr. 2555; Biochem. Zeitschr. **31**, 443 (1911).

2) S. Fränkel und A. Nogueira, Biochem. Zeitschr. **16**, 378 (1909). S. Fränkel und L. Dimitz, ibid. **21**, 337 und Wiener klin. Wochenschr. **1910**, Nr. 51. S. Fränkel, Dynamische Biochemie S. 31—34 (1911).

auch die Lymphe erstickter Tiere frei von reduzierenden Substanzen sei[1]). In neuerer Zeit ist die Frage der Sauerstoffzehrung im Blute insbesondere von *P. Morawitz* und seinen Schülern systematisch untersucht worden. Es hat sich dabei die Wahrnehmung bestätigt, daß auch im Zustande schwerster Asphyxie keinerlei sauerstoffgierige Substanzen aus den Geweben in die Blutbahn übertreten, welche etwa befähigt wären, sich schon bei einfacher Anwesenheit von Sauerstoff zu oxydieren. Die sich im Blute vollziehenden Oxydationsvorgänge sind offenbar an die zelligen Elemente gebunden. Während die Blutkörperchen erwachsener Menschen nur einen undeutlichen Sauerstoffverbrauch aufweisen, trat ein solcher mit größter Deutlichkeit bei den Erythrocyten junger Individuen zutage. Auch die Blutplättchen scheinen irgend etwas mit der Sauerstoffzehrung zu tun zu haben. Sehr auffallend ist es, daß das Blut von Kaninchen, welche durch subchronische Phenylhydrazinvergiftung anämisch gemacht worden waren, (im Gegensatze zu normalem Blute), in vitro eine erhebliche Sauerstoffzehrung und Kohlensäurebildung zeigte. Diese erwies sich als unabhängig vom Serum und den Leukozyten und war durch den Reichtum des Blutes an jungen Erythrozyten bedingt; die Sauerstoffzehrung scheint einen Maßstab für die Intensität der Regenerationsvorgänge im Blute zu gewähren[2]).

Es ist recht interessant, daß die Fähigkeit des Organismus, das Atoxyl zu einer trypanociden Substanz zu reduzieren, (welche mit der Heilwirkung desselben in engstem Zusammenhange steht), nach Untersuchungen von *Levaditi* und *Yamanouchi*[3]) offenbar an das Blut geknüpft ist.

Der Umstand, daß es die eisenhaltigen roten Blutzellen sind, welche die Sauerstoffzehrung im Blute beherrschen, schien dem seit

---

1) Vergl. die Literatur: N. Zuntz, Hermanns Handb. d. Physiol. **4**^{II}, 92 (1882).

2) P. Morawitz, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 298 (1909). Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 191 (1910); **103**, 253 (1911). S. Itami (Med. Klin., Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **62**, 93 (1910). O. Warburg (Med. Klin., Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chemie **69**, 452 (1910). M. Onaka, ibid. **71**, 193 (1911).

3) T. Yamanouchie, C. R. Soc. de Biol. **68** (1910).

etwa 100 Jahren in der Physiologie immer wiederkehrenden Gedanken von der Bedeutung des Eisens für die tierischen Oxydationen neue Nahrung zu gewähren. Doch hat der Umstand, daß man Seeigelspermatozoen, welche sich in Bezug auf ihren Sauerstoffverbrauch den jungen roten Blutzellen ganz analog erweisen, eisenfrei gefunden hat, gezeigt, daß man diesen Faktor nicht überschätzen darf[1]).

Man kommt schließlich immer wieder zu der Erkenntnis, daß die Fähigkeit, die vitalen Verbrennungen einzuleiten, eine immanente Eigenschaft und ein Vorrecht des lebenden Protoplasmas ist; — eine Wahrheit, die nun freilich, wenn wir ehrlich sein wollen, genau genommen keine Erkenntnis, vielmehr ein Geständnis unserer Unwissenheit ist, die auch durch die schönsten naturphilosophischen Definitionen und Hypothesen nur in höchst kümmerlicher Weise maskiert werden kann.

Lebendes und totes Eiweiß.

Man hat dem gewöhnlichen »toten« Eiweiß das »lebendige Eiweiß« *Pflügers* (bzw. das »aktive Eiweiß« *Löws* oder das »Biogen« *Verworns*) gegenübergestellt. Das lebendige Eiweiß sollte durch eine besondere Labilität ausgezeichnet sein. Über die Ursache dieser Labilität hat man sich verschiedene Vorstellungen gebildet. *Pflüger* glaubte, daß Kohlenstoff- und Stickstoffatome in seinem lebendigen Eiweiß zu Cyanradikalen vereinigt seien, die im »toten« Eiweiß ganz fehlen. Das Hauptargument, welches dafür beigebracht worden ist, daß nämlich die Zersetzungsprodukte des lebendigen Eiweiß, wie Harnstoff, Kreatin und Nukleinbasen, teils das Cyanradikal enthalten, teils aber aus Cyanverbindungen künstlich hergestellt werden können, scheint mir im höchsten Grade anfechtbar zu sein. Etwas bestimmtere Vorstellungen hat *Verworn* in seiner Biogentheorie formuliert: »Durch die intramolekulare Einfügung des eingeatmeten Sauerstoffes gelangt schließlich das Biogenmolekül auf den Höhepunkt seiner Zerlegbarkeit, so daß es nur sehr geringer Anstöße bedarf, um die Vereinigung der Sauerstoffatome mit dem Kohlenstoffatom des Cyans herbeizuführen. Das Material der bei dem explosiven Zerfall des Biogenmoleküls abgesprengten

1) E. Masing (Zoolog. Station Neapel und Med. Klin., Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 262 (1910).

stickstofffreien Atomgruppen kann vom Rest des Biogenmoleküles leicht wieder auf Kosten der in der lebendigen Substanz vorhandenen Kohlehydrate und Fette regeneriert werden ... Stirbt die lebendige Substanz endlich ab, so geht die labile zyanartige Bindung des Stickstoffes unter Wasseraufnahme wieder in den stabileren Zustand des Ammoniakradikales über, indem sich der Stickstoff mit dem Wasserstoff des Wassers vereinigt«[1]). *Löw* hat wiederum einige Dezennien lang die Hypothese verfochten, daß die Labilität des lebendigen Protoplasmas auf einer Koexistenz von Aldehyd- und Aminogruppen beruhe[2]). Die angeblichen Beweisgründe für diese Hypothese sind etwa die folgenden: Einmal der Umstand, daß Aminoaldehyde, z. B. die Verbindung $\begin{matrix} CH_2.NH_2 \\ | \\ COH \end{matrix}$, sehr labile Substanzen sind. Ferner soll lebendes Protoplasma, zum Unterschiede vom toten, seine Aldehydnatur durch seine Fähigkeit verraten, verdünnte alkalische Silberlösungen zu reduzieren. Schließlich sind jene Substanzen, welche entweder mit Aldehydgruppen reagieren, (wie Blausäure, Hydrazin, Hydroxylamin, Semicarbazid), oder aber Aminogruppen angreifen, (wie Formaldehyd und salpetrige Säure), durchaus heftige Protoplasmagifte. Allen derartigen Hypothesen gegenüber muß betont werden, daß, seitdem *Franz Hofmeister* einen typischen Eiweißkörper, wie das Eiereiweiß, krystallisiert dargestellt hat, die Vorstellung eines »lebenden Eiweiß« für den Chemiker jede Berechtigung verloren hat (vergl. Bd. I, S. 3). Nicht im Bau des Eiweißmoleküles, sondern in der Organisation der Zelle, steckt für uns das große und unbegreifliche Geheimnis des Lebens. Dort ist die große Mauer aufgerichtet, von der es heute leider noch heißen kann: »Nach drüben ist die Aussicht uns verrannt«. Wir wollen aber nicht fortsetzen: »Thor, wer dorthin die Augen blinzelnd richtet«, vielmehr hoffen und vertrauen, daß die siegreich vordringende Wissenschaft auch in diese Mauer dereinst Bresche legen wird. Daß dies aber auf dem Wege theoretischer Spekulationen zu ge-

1) M. Verworn, Allgem. Physiologie, II. Aufl. S. 489 (1897).

2) O. Löw, Die chemische Energie der lebenden Zellen, II. Aufl. Stuttgart 1906.

schehen vermag, glaube ich allerdings nicht, so sehr ich auch sonst geistvolle Gedankenzusammenhänge würdige und so hoch ich im allgemeinen den heuristischen Wert einer der Forschung voraneilenden Hypothese zu schätzen weiß.

Methoden zur Untersuchung der Atmung isolierter Organe.

Wir müssen uns in der Physiologie leider öfters damit begnügen, Erscheinungen, die wir nicht zu verstehen und zu erklären vermögen, zum mindesten doch messend zu verfolgen. So hat man es denn, wenn man auch dem Wesen der Verbrennungsvorgänge im lebenden Organismus kaum näher gekommen ist, doch immerhin gelernt, quantitative Untersuchungen über die Atmung der einzelnen Organe auszuführen. Die Versuche in dieser Richtung reichen allerdings bis zu *Carl Ludwig* und seiner Schule zurück. Während man aber bis vor wenigen Jahren nur auf indirektem Wege in einzelnen Fällen aus Beobachtungen der Energiebilanz des Gesamtorganismus erschließen konnte, mit welchem Anteile die Leistungen einzelner Organe an derselben beteiligt sind, kann man sich jetzt immerhin an die letzteren direkt heranwagen.

Man kann dabei nun derart vorgehen, daß man die Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutgase des künstlich durchbluteten, in situ befindlichen Organes untersucht, indem man Blutproben aus Arterie und Vene entnimmt. Natürlich muß man dabei auch die Blutmenge kennen, welche das Organ in der Zeiteinheit passiert. Früher pflegte man sich für derartige Zwecke mit der *Ludwig*schen Stromuhr zu behelfen. Jetzt geht man nach *Brodie* besser derart vor, daß man das Organ luftdicht in eine Kapsel einschließt, während einer abgemessenen Zeit die Vene abklemmt, gleichzeitig das Blut aus der Arterie nachströmen läßt und die dadurch hervorgerufene Volumsvermehrung onkometrisch mißt.

Blutgasanalyse nach Barcroft und Haldane.

Was nun die Methoden der Blutgasanalyse betrifft, welche bei derartigen Untersuchungen in Betracht kommen, sind dieselben einerseits auf den Gebrauch der *Pflüger*schen Quecksilberluftpumpe, andererseits aber auf der Anwendung des *Haldane*schen Prinzipes basiert, demzufolge man den Sauerstoff im Blute bestimmen kann, indem man ihn aus dem lackfarben gemachten Blute mit Kaliumferricyanid austreibt. Wer sich darüber näher belehren will, möge die ausgezeichnete Abhandlung von

Josef Barcroft[1]) zur Hand nehmen, der die Methodik derartiger Bestimmungen bis zu einem hohen Grade von Vollkommenheit ausgestaltet hat. Da ein Kubikzentimeter Blutes für die Bestimmung nach dem *Barcroft-Haldane*schen Verfahren für die Gasanalyse genügt, ergibt sich der Vorteil, daß man auch mit kleinen Organen zu arbeiten und dieselben zu vergleichen vermag. Der Apparat besteht aus einem kleinen Glasgefäße, in das mit Hilfe einer Dreiweghahneinrichtung die zu analysierende Blutprobe direkt aus dem Gefäße des Tieres eingelassen wird. Das Gefäß ist so eingerichtet, daß darin der Sauerstoff der Blutprobe durch Kaliumferricyanid freigemacht und die dadurch hervorgerufene Drucksteigerung manometrisch gemessen wird. Ein ähnliches Verfahren, wobei statt des Ferricyanids Weinsäure zur Anwendung kommt, gestattet es, nachher auch die aus ihrer Alkalibindung freigemachte Kohlensäure zu bestimmen. Der Sauerstoffgehalt in einem Kubikzentimeter Ochsen- bzw. Katzenblutes, für den die hämoglobinometrische Bestimmung einen Durchschnittswert von 0,197 ccm ergeben hatte, wurde mit dem Apparate auf 0,198 ccm ermittelt; in einem Kubikzentimeter einer Sodalösung von bekanntem Gehalte wurden, statt 0,421 ccm CO_2, Durchschnittswerte von 0,420 und 0,423 gefunden. Das sind Resultate von geradezu unglaublicher Genauigkeit und es ist sicherlich nicht zu viel gesagt, wenn man das Verfahren von *Barcroft* und *Haldane* den schönsten Erfolgen zuzählt, welche präzise Arbeit auf dem Gebiete der physiologischen Methodik bisher errungen hat.

Bei der Untersuchung der Gewebsatmung kommt es auch bisweilen darauf an, die in Salzlösungen enthaltenen Gase zu analysieren. So hat z. B. *Vernon* die ausgeschnittene Säugetierniere mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchströmt und die letztere sodann auf ihren Gasgehalt analysiert; die bei derartigen Untersuchungen angewandte Kapillarmethode der Gasanalyse, bei der eine in eine Kapillare eingesaugte kleine Gasblase analysiert wird, ist, dank den Bemühungen von *Barcroft* und *Hamill*, *Brodie* und *Cullis*, sowie von *Krogh* in ausgezeichneter Weise durchgearbeitet worden[2]).

1) J. Barcroft (Cambridge), Ergebn. d. Physiol. **9**, 763—794 (1908).
2) Vergl. T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **39**, 391 (1910).

Cohnheims Respirationsapparat für isolierte Organe.

Ferner hat *Otto Cohnheim* einen im Prinzipe dem Respirationsapparate von *Atwater* und *Benedikt* nachgebildeten Respirationsapparat für isolierte Organe angegeben. Dabei kreist eine gegebene Sauerstoffmenge in einem geschlossenen Systeme; durch den Sauerstoffverbrauch des Organs wird das Volumen des Sauerstoffs vermindert, diese Verminderung manometrisch bestimmt, schließlich aus einer kleinen Bombe soviel Sauerstoff nachströmen gelassen, bis das Manometer wieder den Anfangstand angenommen hat. Die Abnahme des Gewichts der Bombe gibt dann den Sauerstoffverbrauch an; die Kohlensäure wird durch Absorption in feuchtem Natronkalk zur Wägung gebracht. Manche isolierte Organe lassen sich in Ringerlösung schwimmend untersuchen; bei anderen wird der Sauerstoff direkt durch die Blutgefäße des eventuell in situ befindlichen Organs geleitet[1]).

Thunbergs Mikrorespirometer.

Dort, wo es schließlich darauf ankommt, die Atmung sehr kleiner Organe zu untersuchen, leistet das *Thunberg*sche Mikrorespirometer recht gute Dienste. Der Apparat besteht aus zwei Fläschchen, welche durch eine wagrechte Kapillare miteinander gasdicht verbunden sind. Ein in dieser Kapillare enthaltenes Öltröpfchen wandert nach der Seite des kleineren Druckes hin. Bringt man in eines der Fläschchen ein Organ, so wird, wenn der Respirationsquotient[2]) größer als 1 ist, also mehr Kohlensäure produziert, als Sauerstoff verbraucht wird, der Indextropfen von dem Organe wegwandern, im umgekehrten Falle dagegen gegen das Organ hin. Bringt man aber ein wenig Kalilauge auf den Boden des Gefäßes, so wird die Kohlensäure absorbiert und die Wanderung des Tröpfchens bringt direkt die Sauerstoffaufnahme zum Ausdrucke.

Man hat nun mit Hilfe derartiger Methoden die einzelnen Organe unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen geprüft. Mit den Einzelheiten der Versuchsergebnisse will ich Sie verschonen und Ihnen nur in aller Kürze die wichtigsten, sich

1) O. Cohnheim, VIII. internat. Physiol. Kongreß, Wien, Sept. 1910; Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 89 (1910).

2) Der Respirationsquotient wird allerdings bei derartigen Versuchen durch den Umstand gefälscht, daß die postmortal auftretende Milchsäure aus vorhandenen Karbonaten Kohlensäure austreibt.

hier ergebenden Fragestellungen andeuten. Die Antworten auf dieselben lauten vorderhand ohnehin meist recht widersprechend[1]).

Gaswechsel des Muskelgewebes.

Was zunächst die Skelettmuskeln betrifft, sind die Beziehungen zwischen der funktionellen Tätigkeit und dem Gaswechsel derselben vielfach, so insbesondere von *C. Ludwig*, *v. Frey*, *Chauveau* und *Kaufmann*, *Zuntz* und *Thunberg* untersucht worden. Letzterer fand mit Hilfe seines Mikrorespirometers, daß die Sauerstoffaufnahme des Froschmuskels im allgemeinen ein Maß für die Erregbarkeit desselben gibt, daß aber auch ein durch ein Gift unerregbar gemachter Muskel noch immer eine nicht unbeträchtliche Sauerstoffaufnahme aufweist. Nach *Verzár* vermögen die bei der Muskelkontraktion in das Blut übertretenden Säuremengen die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff herabzusetzen. Der Umstand, daß der Muskel noch eine zeitlang nach Ablauf einer Kontraktion einen vermehrten Sauerstoffverbrauch zeigt, weist auf die Bedeutung hin, welche dem Sauerstoff bei dem Erholungsprozesse zukommt[2]). Systematische Untersuchungen über den Gaswechsel der glatten Magen- und Darmmuskulatur hat *O. Cohnheim* mit Hilfe seiner Methode ausgeführt[3]).

Zahlreich sind die Untersuchungen, welche den Gaswechsel des Herzens betreffen. Dieselben beziehen sich vor allem auf den Vergleich desselben mit Skelettmuskeln, auf die Abhängigkeit des Gaswechsels vom Rhythmus und der mechanischen Leistung, auf die Wirkung der Vagusreizung und verschiedener Gifte (wie Calciumchlorid, Chloroform, Alkohol, Digitalin, Adrenalin usw.). Das in *R. Gottlieb*s Laboratorium von *Rohde* sorgfältig ausgearbeitete Durchblutungsverfahren des überlebenden Warmblüterherzens verspricht in Kombination mit den modernen Methoden der Blutgasanalyse wichtige Resultate[4]).

---

1) **Literatur**: J. Barcroft, Ergebn. d. Physiol. **7**, 699—762 (1908).

2) F. Verzár (Physiol. Labor., Cambridge), Journ. of Physiol. **44**, 253 (1912); vergl. auch: G. C. Mathison, Journ. of Physiol. **43**, 347 (1911).

3) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 461 (1908). O. Cohnheim und D. Pletnew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 102 (1910).

4) Yeo, W. E. Dixon (Cambridge), Brodie und Cullis, Locke und Rosenheim, G. D. Cristina (Neapel), Arch. di Fisiol. **5**, 347 (1908). E. Rohde (Labor. R. Gottlieb, Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **68**, 401 (1912).

Sauerstoffbedürfnis der Nervensubstanz.

Die Atmungsvorgänge des Nervensystems sind insbesondere von *Hill* und *Nabarro*, *F. W. Fröhlich*[1]) (im Laboratorium *Verworns*), sowie von *H. Winterstein*[2]) studiert worden. *Fröhlich* ist der Meinung, daß bei zunehmendem Sauerstoffgehalte die Erregbarkeit der Nerven bis zu einem bestimmten Grade steigt, und daß aller von der Nervensubstanz über diese Grenze aufgenommener Sauerstoff als Reservesauerstoff angehäuft wird. Dagegen hat *Winterstein* am isolierten Froschrückenmarke festgestellt, daß nach der Erstickung des Präparates in Stickstoff bei der Erholung nicht mehr Sauerstoff aufgenommen wird, als bei gewöhnlicher Atmung. Er schloß aus diesen Versuchen, daß eine Sauerstoffspeicherung im Organismus nicht stattfindet, und daß die Erstickung nicht auf Leerung der Sauerstoffdepots, sondern auf der Ansammlung anaërober Spaltungsprodukte anscheinend saurer Natur beruht; man wird dabei sicherlich in erster Linie an die Milchsäure zu denken haben.

Gaswechsel der Speicheldrüsen.

Der Gaswechsel der Speicheldrüsen ist, (im Anschlusse an ältere Untersuchungen von *Chauveau* und *Kaufmann*, sowie von *Moussu* und *Tissot*), auf *Langleys* Veranlassung von *Barcroft* eingehend studiert worden. Chordareizung steigert zweifellos den Gaswechsel der Submaxillaris; der Einfluß der Sympathicusreizung ist schwieriger festzustellen, da der Effekt durch eine Reduktion des Blutstromes überdeckt wird. Doch ist *Barcroft* der Meinung, daß der Sympathicus den Stoffwechsel der Drüse als solchen nicht unterdrückt. Auch hat er (gemeinsam mit *Piper*) festgestellt, daß Adrenalininjektion eine, wahrscheinlich durch Sympathicusreizung hervorgerufene, außerordentlich große Steigerung des Sauerstoffverbrauches der Drüse hervorruft; und zwar erfolgt nach der Injektion zunächst eine Steigerung des Blutdruckes, dann eine Steigerung der Speichelsekretion; die Steigerung des Sauerstoffverbrauches erreicht aber ihr Maximum erst, nachdem die Speichelsekretion schon fast verschwunden ist. Es wird daraus gefolgert, daß nicht die Sekretion als solche, sondern die

1) F. W. Fröhlich (Labor. M. Verworn, Göttingen), Zeitschr. f. allgem. Physiol. **3**, 131 (1903).

2) H. Winterstein (Rostock), Zeitschr. f. allgem. Physiol. **6**, 315 (1906).

Erholung und Wiederherstellung der sezernierten Stoffe den Hauptenergieverbrauch bedingt[1]).

Gaswechsel der Leber und Niere.

In Bezug auf den Gaswechsel der Leber scheint aus Untersuchungen von *Barcroft* und *Shore*[2]) hervorzugehen, daß derselbe bei gut gefütterten Tieren lebhafter ist, als bei hungernden. Was die Niere betrifft, wird der Gaswechsel derselben bei einer künstlich hervorgerufenen Diurese, (wie Untersuchungen von *Barcroft*, *Brodie*, *Cullis* und *Hamill* gelehrt haben), zweifellos gesteigert. Auffallenderweise gelingt es nach *Vernon*, wenn man eine frische Säugetierniere mit *Locke*scher Lösung unter Zusatz von ein wenig Blutserum und Harnstoff perfundiert, den Gaswechsel viele Stunden lang ziemlich konstant zu erhalten[3]).

Gaswechsel des Darmes.

Schließlich möchte ich noch erwähnen, daß der Gaswechsel des Darmes von *v. Frey*, *Cohnheim* sowie von *Brodie*[4]) (in Gemeinschaft mit *Halliburton*, *Vogt* und *Cullis*) untersucht worden ist, wobei es sich ergeben hat, daß jede Steigerung der resorptiven Tätigkeit, (sie möge nun durch die Berührung mit Wasser, mit verdünnten Salzlösungen, Pepton oder verdünnten Säuren bedingt sein), eine Steigerung des Gaswechsels zur Folge hat.

Die angeführten Beispiele werden genügen, um Ihnen zu zeigen, welchen Zielen derartige Untersuchungen zustreben. Als wesentlichstes allgemeines Ergebnis kann man wohl die Tatsache herausheben, daß die vermehrte Arbeitsleistung eines Organes mit einem erhöhten Gaswechsel vergesellschaftet zu sein pflegt.

Anoxybiotische Prozesse.

Ich möchte meine Betrachtungen über die Gewebsatmung mit einem Blicke auf die anoxybiotischen Prozesse abschließen.

Bunge hat im Jahre 1883 auf die merkwürdige Tatsache hingewiesen, daß es Tiere gibt, die ohne Sauerstoff zu leben vermögen;

1) J. Barcroft l. c. S. 731—741. J. Barcroft und H. Piper, Journ. of Physiol. **44**, 359 (1912).

2) J. Barcroft und L. E. Shore (Physiol. Labor., Cambridge), Journ. of Physiol. **45**, 296 (1912).

3) H. M. Vernon (Oxford), Journ. of Physiol. **35**, 53 (1906); **36**, 81 (1907/08).

4) Brodie in Gemeinschaft mit W. C. Cullis, W. D. Halliburton und H. Vogt, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 324 (1909). Journ. of Physiol. **40**, 136, 173 (1910).

es sind dies die Eingeweidewürmer der Warmblüter, also Lebewesen, deren Bedürfnis, Wärme zu produzieren, auf ein Minimum eingeschränkt sein muß, da sie normalerweise in einem lebendigen Thermostaten sich aufhalten. Unter ähnlichen respiratorischen Bedingungen, wie die Eingeweidewürmer, leben auch die Schlammbewohner. *Bunges* Untersuchungen beziehen sich auf die Spulwürmer der Katze, des Pferdes und Schweines, sowie auf Blutegel. Er fand, daß die ersteren extra corpus in einer völlig sauerstoffreien Flüssigkeit 4—6 Tage leben können, dabei sehr lebhafte Bewegungen ausführen und, offenbar in Folge von Spaltungsprozessen in den Geweben, reichliche Mengen von Kohlensäure abgeben. Die Untersuchungen *Bunges* sind dann von *Ernst Weinland* in München fortgesetzt worden. Diesem fiel vor allem der hohe Glykogengehalt der Darmparasiten auf; kann doch die Trockensubstanz eines Spulwurmes zu einem Drittel, diejenige einer Tänie zur Hälfte aus Glykogen bestehen. Offenbar ist nun der anoxybiotische Zerfall dieses Kohlehydrates, also eine Art von Gärungsvorgang, die wesentlichste Energiequelle, aus der diese Lebewesen ihren Bedarf bestreiten. Nach *Weinland* soll dabei der Zucker nach der Gleichung $4\,C_6H_{12}O_6 = 9\,CO_2 + 3\,C_5H_{10}O_2 + 9\,H_2$ in Kohlensäure, Valeriansäure und Wasserstoff zerfallen, (wobei allerdings zu bemerken ist, daß eine Wasserstoffentwicklung nicht direkt nachgewiesen wurde). Weiterhin hat *Ernst J. Lesser* gefunden, daß sich auch bei Regenwürmern eine starke anoxybiotische Glykogenzersetzung nachweisen läßt, welche das 6fache der oxybiotischen betragen kann und bei der, neben Kohlensäure, eine flüchtige Fettsäure, wahrscheinlich Valeriansäure, auftritt; Methan, Wasserstoff und Alkohol lassen sich dabei nicht nachweisen. Die schon bei früherer Gelegenheit erörterten Bemühungen, eine alkoholische Gärung auch für tierische Organismen als einen normalen Vorgang des intermediären Stoffwechsels hinzustellen, haben also zum mindesten durch diese Versuche keine Stütze erhalten[1]).

1) **Literatur über anoxybiotische Lebensprozesse bei Tieren:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, S. 134—136 (Jena 1903). E. J. Lesser, Zeitschr. f. Biol. **52**, 282; **53**, 533; **54**, 1; **56**, 467 (1911), Ergebn. d. Physiol. **8**, 786—796 (1909).

XLIX. Vorlesung.

Der Blutfarbstoff. — Die Blutgase. — Der Gasaustausch in der Lunge. — Zur Physiologie des Alpinismus.

Hämoglobin. Die Vorgänge der Gewebsatmung sind naturgemäß an das Vorhandensein von Einrichtungen geknüpft, welche die Zufuhr von Sauerstoff und die Elimination der durch die Verbrennungsvorgänge gebildeten Kohlensäure ermöglichen. Derartige Einrichtungen sind nun im Organismus der Warmblüter bekanntlich durch den roten Blutfarbstoff gegeben. Wir haben uns bisher (Bd. I, S. 211—227) nur mit der Farbstoffkomponente, dem Hämatin, sowie mit deren Derivaten beschäftigt; wir wollen nunmehr dem Hämoglobin als Ganzem vom physiologischen Gesichtspunkte aus unsere Aufmerksamkeit zuwenden[1]).

Darstellung von Hämoglobinkristallen.

Bekanntlich gehört das Hämoglobin zu den kristallisierbaren Eiweißstoffen. Bei manchen leicht kristallisierbaren Blutarten gelingt es schon nach dem einfachen Vorgange *Hoppe-Seylers*, schöne Hämoglobinkristalle zu erhalten, indem man das Blut lackfarben macht und, (eventuell unter Zusatz von etwas Alkohol), in die Kälte stellt. Analog dem *Hofmeister*schen Verfahren der Eiweißkristallisation erhielt ferner *F. N. Schulz* schön ausgebildete Hämoglobinkristalle, indem er die Lösung des durch Wasserzusatz lackfarben gemachten Blutkörperchenbreies mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzte, den Niederschlag globulinartiger Substanzen abfil-

---

1) **Literatur über Hämoglobin:** Franz Müller, Handb. d. Biochem. **1,** 662—666, 670—678 (1909). O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, III. Aufl. (1911).

trierte und das Filtrat ruhig stehen ließ. Bei dem durch die langsame Verdunstung erfolgenden Aussalzungsvorgange schied sich nun das Hämoglobin in Kristallform ab.

Veränderlichkeit des Hämoglobins.

Die aus dem Blute verschiedener Tierarten erhaltenen Kristalle sind ziemlich verschiedener Art. In der Regel handelt es sich um Nadeln, Prismen und Tafeln des rhombischen Systems; sehr bekannt sind die hexagonalen Blutkristalle des Eichhörnchens und die tetraëdrischen des Meerschweinchens. Man hat früher auf derartige Unterschiede großen Wert gelegt. Es hat sich aber nunmehr herausgestellt[1]), daß durch wiederholtes Umkristallisieren die eine Kristallform in die andere übergeführt werden kann, daß es sich also um typischen Heteromorphismus handelt, der als Ausdruck einer gewissen Labilität des Moleküls anzusehen ist. Es ist bei der Frage der chemischen Einheitlichkeit des Hämoglobins aber noch eine Reihe anderer Faktoren zu beachten. Zunächst der Umstand, daß es auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht stets mit Sicherheit gelingt, jede Beimengung anderer hochmolekularer Substanzen auszuschließen. Ferner die wichtige (insbesondere auch durch Untersuchungen von *Barcroft* und seinen Mitarbeitern sichergestellte) Tatsache, daß die Dissoziation des Oxyhämoglobins in Hämoglobin und Sauerstoff durch die Salze und den Kohlensäuregehalt des umgebenden Mediums und sicherlich auch noch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflußt wird[2]). Wir wissen ferner, daß das Hämoglobin eine äußerst labile Substanz ist, deren eiweißartige Komponente schon beim Liegen und Eintrocknen denaturiert werden kann, (»Parahämoglobin« *Nenckis*), ohne daß sich dies durch eine auffallende Formveränderung oder auch nur durch den Verlust der Doppelbrechung zu verraten brauchte. Schließlich ist man durch die Untersuchungen von *H. Aron* und *Franz Müller*[3]) darauf aufmerksam geworden, daß Unterschiede zwischen dem Verhalten von Blutlösungen und

1) M. Uhlik (Innsbruck), Pflügers Arch. **104**, 64 (1904).

2) Barcroft und M. Camis (Physiol. Inst., Cambridge), Journ. of Physiol. **39**, 118 (1909).

3) H. Aron (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **3**, 1 (1906), H. Aron und F. Müller (Labor. N. Zuntz), Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1906**, Suppl. 110.

reinen Hämoglobinlösungen auch durch teilweise Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin (s. u.) verursacht sein können, welches zuweilen sogar auch im normalen Blute vorzukommen scheint.

Hämochrom und kristallisierter Blutfarbstoff.

Faßt man diese Verhältnisse ins Auge, so wird man sich nicht darüber wundern können, daß die Beobachtungen über den roten Blutfarbstoff nicht durchaus übereinstimmender Natur sind. Nachdem *Bohr* den genuinen Blutfarbstoff, das »Hämochrom«, dem daraus gewonnenen kristallisierten Farbstoffe gegenüber gestellt hatte, ist die Berechtigung einer solchen Gegenüberstellung vielfach diskutiert worden.

So nimmt *Franz Müller* mit *Bohr* an, »daß der Blutfarbstoff verschiedener Individuen der gleichen Tierart und bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten verschiedene Lichtabsorption und wechselnden Eisengehalt besitzen kann, und daß solche Abweichungen bei der Regeneration des Blutes und in Krankheiten besonders auffallend sind«. Jedoch auch bei den aus dem nativen Farbstoffe dargestellten Kristallen soll die spezifische Sauerstoffkapazität, ebenso wie beim genuinen Blutfarbstoff, individuell sein und bei verschiedenen Tierarten schwanken[1]).

Einheitlichkeit des Hämoglobins.

Demgegenüber muß aber festgestellt werden, daß Untersuchungen *Abderhaldens* am Gänseblute[2]), ferner solche aus *v. Zeyneks* Laboratorium am Seeschildkrötenblute[3]), endlich Beobachtungen aus der Heidelberger medizinischen Klinik[4]) am Blute gesunder und kranker Menschen durchaus für eine chemische Einheitlichkeit des reinen Hämoglobins sprechen. Vor allem aber sprechen die zahlreichen, mit großer Präzision ausgeführten Untersuchungen des kürzlich verstorbenen Meisters der Hämoglobinforschung *G. Hüfner*, sowie die umfassenden Arbeiten

1) F. Müller, Handb. d. Biochem. **1**, 669, 675 (1909); vergl. auch: A. Bornstein und F. Müller, Physiol. Kongreß, Heidelberg 1907, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 478 (1907).

2) E. Abderhalden und F. Medigreceanu, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 165 (1909).

3) F. Bardachzi (Labor. v. Zeynek, Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 465 (1906).

4) E. Masing (Med. Klin. v. Krehl, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **98**, 122 (1909). E. Masing und R. Siebeck, ibid. **99**, 130 (1910).

seines Schülers *Butterfield*[1]) durchaus in dem Sinne, daß im Eisengehalte, dem Sauerstoffbindungsvermögen und dem spektphotometrischen Verhalten des reinen, unzersetzten roten Blutfarbstoffes bei allen daraufhin untersuchten gesunden und kranken Menschen und Tieren kein Unterschied besteht. Nun ist es ja sicherlich nicht bewiesen und, (nach allem was uns die Immunitätslehre und die Präzipitinforschung gelehrt hat), nicht einmal wahrscheinlich, daß die farblosen Eiweißkomponenten aller Hämoglobine in der ganzen Tierreihe miteinander wirklich identisch sind. Das Molekulargewicht des Hämoglobins ist, (auf Grund seines Eisengehaltes, seines Kohlenoxydbindungsvermögens und nach direkten manometrischen Messungen des osmotischen Druckes, den seine Lösung ausübt, wenn sie in eine semipermeable Zelle eingeschlossen wird), von *Hüfner* auf rund 16 000 geschätzt worden[2]). Wer würde es wohl wagen, von zwei Substanzen mit einem derartigen Molekulargewicht zu behaupten, daß sie identisch seien? Aber wir haben keinen Grund anzunehmen, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Hämoglobinen, (insoweit solche existieren), sich in einer Verschiedenheit des Eisengehaltes und des Sauerstoffbindungsvermögens irgendwie geltend machen; die diese Punkte betreffenden Beobachtungen finden, wie ich glaube, in den vorhin erwähnten akzessorischen Momenten und in den sekundären Zersetzungsvorgängen eine ausreichende Erklärung, derart, daß man gut daran tun dürfte, sich das Verständnis der ohnehin so komplizierten Verhältnisse der Sauerstoffbindung im Blute nicht unnötig dadurch zu erschweren, daß man eine unbegrenzte Vielheit von Hämoglobinen annimmt. Wenn, wie *O. Cohnheim*[3]) es rät, die Chemiker, welche das physikalisch-chemische Gleichgewicht zwischen Hämoglobin und Sauerstoff studieren wollen, mit wirklich reinem und unzersetztem Hämoglobin arbeiten, die Physiologen aber, denen es um die Frage des Sauerstofftransportes im Organismus zu tun ist, mit möglichst unverändertem Blute

1) E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 173 (1909).

2) G. Hüfner und E. Gansser, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1907, 209. E. W. Reid (Dundee), Journ. of Physiol. **33**, 12 (1905/06). J. Barcroft und J. V. Hill, ibid. **39**, 428 (1909/10).

3) O. Cohnheim l. c. S. 359.

ihre Versuche ausführen werden, dürfte sich auch hier mancher Widerspruch lösen.

Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoffe.

Ich möchte nun, bevor ich weitergehe, noch die Frage der Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoffe berühren. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit erwähnt (Bd. I, S. 213), daß nach *William Küster*s Forschungen das Eisen im Hämin wie im Hämatin im Ferrizustande vorhanden ist; dabei ersetzt die Chloriferrigruppe FeCl = im Hämin und die Hydroxyferrigruppe FeOH = im Hämatin Imidwasserstoffatome von Pyrrolkomplexen. Die Ferriverbindung Hämatin kann zur Ferroverbindung Hämochromogen reduziert werden. Es scheint aber, daß das Hämatin nicht eine Komponente des Oxyhämoglobins, sondern des Methämoglobins ist, welches ganz den Charakter einer Ferriverbindung trägt. Nach *Küster* existieren folgende Beziehungen:

$$\text{Hämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämochromogen } R > Fe$$
$$\text{Oxyhämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämochromogenperoxyd } R > Fe...O_2$$
$$\text{Methämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämatin } R > Fe—OH$$

und er vermag den Argumenten *Manchot*s, welcher das Hämoglobin für eine Ferriverbindung hält, keine Beweiskraft zuzuerkennen[1]).

Methämoglobin.

Dieser Auffassung entsprechend ist also das Eisen im Methämoglobin[2]) dreiwertiges Ferrieisen, das keinen Sauerstoff mehr locker anzulagern vermag und viel stabiler ist, als das Oxyhämoglobin. Dieses besitzt die Tendenz, in Methämoglobin überzugehen und auch im lebenden Blute können bekanntlich manche Gifte diesen Übergang auslösen. Durch Reduktionsmittel, (wie Schwefelammonium oder *Stokes*sches Reagens), kann das Methämoglobin in Hämoglobin zurückverwandelt werden. Es ist, nebenbei bemerkt, *Hüfner* gelungen, das Methämoglobin, dessen saure Lösung eine braune Färbung aufweist, kristallisiert zu erhalten. Auch kann man eine fluorhaltige Methämoglobinverbindung in Kristallen gewinnen, indem man eine Methämo-

1) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 248 (1910); **71**, 104 (1911). W. Manchot (Würzburg), ibid. **70**, 230 (1910).

2) **Literatur über Methämoglobin:** O. Cohnheim l. c. 345—349.

globinlösung mit konzentrierter Fluornatrium-Ammonsulfatlösung versetzt und auf 0° abkühlt[1]).

Blutgase. Methodik der Blutgasanalyse.

Die Methodik der Blutgasanalyse gehört zu den schwierigsten, jedoch auch zu den am sorgfältigsten ausgearbeiteten Kapiteln der physiologischen Technik. Einiges darüber habe ich Ihnen schon in der letzten Vorlesung mitgeteilt; doch muß ich mich auch hier auf einige knappe Andeutungen der neuesten Fortschritte beschränken und Sie im übrigen auf die Handbücher verweisen[2]).

Da die Verbindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff im Vakuum dissoziiert, kann man den letzteren dem Blute mit Hilfe der Luftpumpe entziehen. Es ist allgemein bekannt, welche rühmliche Rolle der *Pflüger*schen Blutgaspumpe in der Geschichte der Physiologie beschieden war. Modernere Apparate dieser Art sind von *Zuntz*, *Bohr*, sowie von *Buckmaster* und *Gardner*[3]) angegeben worden. In neuerer Zeit werden die Pumpenmethoden mehr und mehr von der chemischen Methode der Blutgasanalyse verdrängt, welche nicht nur viel bequemer und einfacher ist, sondern auch den großen Vorteil besitzt, daß man mit sehr kleinen Blutmengen arbeiten kann. Wie schon erwähnt, wird dabei der Sauerstoff aus dem Blut durch Ferricyankalium freigemacht und arbeitet diese von *Haldane*, *Barcroft*, *Brodie*, *Hamil* und *Franz Müller* vervollkommte Methode mit einem außerordentlich hohem Grade von Genauigkeit.

Die Gasspannung im Blute kann mit Hilfe der Blutgastonometer[1]) bestimmt werden, wie sie von *Pflüger*, *Fredericq*, *Bohr*, *Krogh* und *Löwy* u. a. gebraucht worden sind. Sie beruhen alle auf dem Prinzipe, daß man Blut mit einem Gasgemenge in Be-

---

1) J. Ville und Derrien, Compt. rend. **140**, 1195 (1905).

2) **Literatur über die Methodik der Blutgasanalyse:** A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 17—24 (1908). Franz Müller, Handb. d. biochem. Arbeitsmethod. **3**, 555 (1910); **5**, 1027—1034 (1912). Bohr, Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik **2**, 1 (1910). J. Barcroft und P. Morawitz (Physiol. Inst. Cambridge), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 223 (1908).

3) G. A. Buckmaster und J. A. Gardner, Journ. of Physiol. **40**, 373 (1910).

4) Vergl. die **Literatur** bei Ch. Bohr, Skandin. Arch. f. Physiol. **17**, 205 (1905).

rührung bringt, bis sich ein völliger Spannungsausgleich vollzogen hat und sodann im Gase den Partiardruck ermittelt. Der Ausgleich wird dann besonders schnell erfolgen, wenn man die Gasmenge, wie dies beim Mikrotonometer geschieht, auf ein Minimum reduziert hat.

Bei der Methode von *Haldane* und *Lorraine Smith* wird in einer Blutprobe der Sauerstoff mittels Ferricyanid bestimmt; in einer anderen Probe jedoch wird der Sauerstoff durch Kohlenoxyd verdrängt und die Färbung des Kohlenoxydblutes mit einer Karminlösung von bekannter Zusammensetzung verglichen. *Plesch* hat ein Kolbenkeilhämoglobinometer angegeben; das zu untersuchende, 200fach verdünnte Blut wird durch Schütteln mit Leuchtgas in Kohlenoxydblut übergeführt und dieses mit einer Testflüssigkeit (Blut von bekanntem Kohlenoxydgehalte) verglichen. Der Apparat besteht aus zwei graduierten Röhren, von denen die eine das zu untersuchende Blut, die andere die Testflüssigkeit aufnimmt; in letzterer befindet sich ein Keil derart, daß die Schichtendicke von unten nach oben allmählich abnimmt. Die Ablesung geschieht nun in der Weise, daß man die Röhrchen durch einen schmalen Ausschnitt betrachtet und das eine Röhrchen so lange verschiebt bis Farbengleichheit besteht. Bei einem Verfahren von *Zuntz* und *Plesch* wiederum, das zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge beim lebenden Tiere Anwendung gefunden hat, wird das Kohlenoxyd aus dem Blute durch Ferricyankalium vertrieben, durch Überleiten über glühenden Platindraht zu Kohlensäure verbrannt, diese durch Kalilauge absorbiert und das Kohlenoxyd nach dem *Barcroft-Haldane*schen Verfahren aus der beobachteten Druckänderung ermittelt. Auch *Dreser* hat ein Verfahren ausgearbeitet, um das in kleinen Blutmengen gebundene Kohlenoxyd zu ermitteln; dabei gelangt eine kleine Quecksilberluftpumpe zur Anwendung und wird die entwickelte Gasmenge in einer Kapillarröhre gemessen.

Ein sehr elegantes, auch zur Bestimmung der umlaufenden Blutmenge im lebenden menschlichen Körper brauchbares Verfahren ist die neue Stickoxydulmethode, welche *N. Zuntz* gemeinsam mit *Markoff* und *Franz Müller* ausgearbeitet hat. Man läßt dabei die Versuchsperson aus einem Gasometer atmen, welcher ein stickoxydulreiches, dabei aber genügend Sauerstoff

darbietendes Gasgemisch von bekannter Zusammensetzung enthält. Es wird auf analytischem Wege ermittelt, eine wie große Stickoxydulmenge vom Blute während der Atmung aufgenommen worden ist. Auf Grund der Feststellungen *Siebeck*s über die Stickoxydulaufnahme in das Blut kann dann leicht berechnet werden, wie viel Blut die Lunge hat passieren müssen, um bei dem gefundenen Partiardrucke die dem Gasgemische entzogene Menge aufzunehmen[1]).

Objektive Hämoglobinometrie und Spektrophotometrie.

Ich möchte es nicht unterlassen, Ihre Aufmerksamkeit noch auf zwei neue und in prinzipieller Hinsicht interessante Methoden hinzulenken. Beide streben dem Ziele einer objektiven Hämoglobinometrie zu, welche den Beobachter von der Schärfe seiner subjektiven Sinnesempfindungen unabhängig stellt. Dieser Zweck wird von *J. Plesch* dadurch erreicht, daß er das Auge des Beobachters, welches die Konzentrationen von Farbstofflösungen miteinander vergleicht, durch eine von einem elektrischen Strome durchflossene Selenzelle ersetzt. Bekanntlich besitzt das Selen die Eigenschaft, auf Belichtung seine elektrische Leitfähigkeit zu ändern, was anscheinend mit einer bei der Belichtung eintretenden Polymerisierung zusammenhängt. Läßt man nun das von einer Lichtquelle ausgehende Licht, bevor es auf die Selenzelle auffällt, durch einen Trog mit der Farbstofflösung passieren, so wird die Änderung des Leitungswiderstandes, welche mit Hilfe eines empfindlichen Galvanometers gemessen werden kann, ein objektives Maß für die Stärke der Lichtabsorption abgeben[2]).

Die andere Methode, die ich im Auge habe, ist die photographische Bestimmung der Intensitätsverteilung in Blutspektren, die kürzlich von *Wolfgang Heubner*[3]) ausgearbeitet worden ist. Es dürfte Ihnen bekannt sein, in wie glänzender Weise die Methode der spektrophotometrischen Messung

---

1) J. Markoff, Franz Müller und N. Zuntz, Zeitschr. f. Balneol. **4**, Nr. 14/15, 1911/12.

2) J. Plesch (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **1**, 32 (1906).

3) W. Heubner (Göttingen), VIII. Intern. Physiologen-Kongr. Wien, Sept. 1910. Deutsche med. Wochenschr. **1911**, Nr. 11. W. Heubner und H. Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **38**, 345 (1911).

speziell für den Blutfarbstoff und seine Derivate von *G. Hüfner* ausgebildet worden ist[1]). »Die Richtung, in der eine Verbesserung der Methode zu erwarten war«, sagt *Heubner*, »lag vorgezeichnet in der schon so vielfach mit gutem Erfolge geübten Fixierung des Spektralbildes auf der photographischen Platte. Die Methode bietet zugleich den Vorteil, daß die langdauernde photometrische Ausmessung getrennt wird von der rasch ausführbaren, gleichzeitigen Fixierung des gesamten Spektralbildes, so daß man z. B. schnelle chemische Reaktionen, die mit einer Änderung der Lichtauslöschung einhergehen, in ihrem ganzen Verlauf bequem und sicher verfolgen kann.« Interessanterweise sind die grundlegenden Untersuchungen, die zur Ausbildung der photographisch-photometrischen Methode geführt haben, von einem Astronomen (*K. Schwarzschild*) zum Zwecke von Studien an Gestirnen ausgearbeitet worden; — ein hübsches Beispiel organischer Wechselwirkung zwischen zwei weit voneinander abstehenden, blühenden Zweigen am Baume moderner Wissenschaft.

Absorptions-, Invasions- und Evasionskoeffizient.

Die Betrachtung der Sauerstoffbindung im Blute muß von den allgemeinen Gesetzen der Lösung von Gasen in Flüssigkeiten ausgehen. Man hat dabei mit dem Absorptions-, Invasions- und Evasionkoeffizienten zu rechnen. Der Absorptionskoeffizient ist jene Gasmenge, die in einem Kubikzentimeter der gasgesättigten Flüssigkeit bei 0° und 760 mm Druck enthalten ist. Diejenige Menge eines Gases, die bei gegebener Temperatur und 760 mm Druck im Laufe einer Minute durch einen Quadratzentimeter Oberfläche in die Flüssigkeit eindringt, nennt man den Invasionskoeffizienten. Diejenige Gasmenge, welche während einer Minute durch einen Quadratzentimeter Oberfläche austritt, wenn 1 ccm Flüssigkeit 1 ccm Gas gelöst enthält, heißt Evasionskoeffizient.

Der Sauerstoff ist im Plasma absorbiert, im Hämoglobin des Blutes jedoch in besonderer Art gebunden. Das Lösungsvermögen des Plasmas für Sauerstoff weicht nicht erheblich von demjenigen des Wassers ab. Trotzdem also das Plasma nur relativ wenig Sauerstoff enthält, ist dennoch dieser Sauerstoffanteil

1) **Literatur über Spektrophotometrie der Blutfarbstoffe:** Bürcker, Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik **2**[1], 68 (1910).

genau genommen der wichtigste. Kommen doch die Gewebszellen nicht mit den sauerstoffbeladenen Erythrozyten direkt, sondern nur mit dem Plasma in Berührung. Die roten Blutkörperchen stellen das Reservoir dar, aus dem der Plasmasauerstoff nachströmt.

Spannungskurven.

Die Sauerstoffaufnahme in das Blut ist natürlich in hohem Grade von der Sauerstoffspannung der Luft abhängig. Jeder bestimmten Spannung entspricht eine bestimmte Menge gebundenen Sauerstoffes. Trägt man die Spannungen als Abszissen, die entsprechenden, in das Blut aufgenommenen, Sauerstoffmengen als Ordinaten auf, so erhält man eine Spannungskurve. Der Verlauf der Kurve belehrt uns darüber, wieviel Sauerstoff bei einer bestimmten Spannung durch das Hämoglobin gebunden ist. Ist nun die in diesem Momente in der Volumseinheit des Blutes enthaltene gesamte Sauerstoffmenge bekannt, so werden wir beurteilen können, wie viel davon durch die Affinitäten des Hämoglobins gebunden und wie viel in freiem Zustande zur Verfügung steht.

Der allgemeine Typus derartiger Spannungskurven ist nun bei den verschiedensten Blutarten und Hämoglobinlösungen stets der gleiche. Wir sehen stets die Gestalt einer ihre Konkavität der Abszissenachse zukehrenden, steil aufsteigenden und sich dann assymptotisch abflachenden Kurve, welche die Tatsache zum Ausdrucke bringt, daß die gebundenen Gasmengen, wenn wir den Druck allmählich steigern, bei geringem Drucke weit schneller wachsen, als bei höherem. Schon bei einem Sauerstoffdrucke von 160 mm, der etwa dem normalen Partiardrucke des atmosphärischen Sauerstoffes entspricht, erscheint der Blutfarbstoff bis auf wenige Prozente mit Sauerstoff gesättigt. Das maximale Sauerstoffbindungsvermögen sowohl des frischen Blutes, als auch nach verschiedenen Methoden bereiteter Hämoglobinlösungen ist von *Hüfner* und zahlreichen anderen Untersuchern übereinstimmend mit 1,34 ccm Sauerstoff entsprechend einem Gramm Hämoglobin gefunden worden[1]).

Faßt man den Verlauf der Spannungskurven jedoch genauer

1) Vergl. die **Literatur**: O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, III. Aufl. S. 343 (1911).

ins Auge, so ergeben sich beim Vergleiche normalen, bzw. lackfarbenen Blutes sowie rein dargestellter Oxyhämoglobinlösungen, verschiedener Tierarten und Individuen weitgehende Unterschiede, die eben *Bohr* und seine Anhänger zu der Annahme einer Vielheit von Hämoglobinen, vor allem aber auch zu einer Gegenüberstellung von »Hämochrom« und Hämoglobin veranlaßt haben.

Tatsächlich liegt die Sache so, daß der Verlauf der Spannungskurven von einer Reihe physikalischer und chemischer Faktoren beeinflußt wird[1]).

Einfluß der Kohlensäurespannung.

Als einen der bedeutsamsten Faktoren dieser Art hat man die Kohlensäure kennen gelernt. Nach den Untersuchungen von *Bohr*, *Hasselbach* und *Krogh* ist der Aufstieg der Kurven um so weniger steil, je größer der Kohlensäuregehalt im Blute ist. Bei gleichem Sauerstoffdrucke wird um so weniger Sauerstoff gebunden, je mehr Kohlensäure vorhanden ist; man kann das mit anderen Worten auch so ausdrücken, daß man sagt, die Kohlensäure vermöge die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins zu steigern, also seine Tendenz, Sauerstoff abzugeben, zu erhöhen. Wir haben es hier mit einer Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus zu tun, die es ermöglicht, daß gerade dort, wo sich aus irgend einem Grunde die Kohlensäure in den Geweben anhäuft und die Gefahr der Sauerstoffverarmung droht, die Sauerstoffabgabe aus dem arteriellen Blute erleichtert wird.

Einfluß der Temperatur.

Ein anderer für die Sauerstoffspannung bedeutsamer Faktor ist, (wie aus den Versuchen von *Paul Bert*, *Barcroft*, *Löwy* und *Caspari* hervorgeht), die Temperatur. Das Aufnahmsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei einer im Fieber oder bei schwerer Muskelarbeit gesteigerten Temperatur wird sonach die Sauerstoffversorgung der Gewebe infolge erhöhter Dissoziation des Oxyhämoglobins begünstigt sein[2]). Nach *Hasselbach*[3]) kann auch Belichtung eine vorüber-

---

1) **Literatur über die Dissoziation des Oxyhämoglobins:** Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 57—68, 70—103 (1905). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1] 47—55 (1908).

2) Vergl. A. Durig, Handwörterb. d. Naturwissensch. Jena. G. Fischer, **1**, 692.

3) K. A. Hasselbach, Festschr. F. Olaf Hammersten, Wiesbaden 1906. Zit. nach Jahresber. f. Tierchem. **36**, 166 (1906).

gehende Herabsetzung der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes bei atmosphärischer Spannung herbeiführen.

Einfluß der Salze des Mediums und anderer Faktoren.

Von großer physiologischer Bedeutung ist ferner sicherlich die Salzzusammensetzung des Mediums. Bereitet man z. B. eine 10prozentige Lösung von Hämoglobin in 1prozentiger Sodalösung, so erscheint die Sauerstoffbindung fester, als im Blute unter vergleichbaren Verhältnissen[1]). *Barcroft* und seine Mitarbeiter[2]) sind zu der Anschauung gelangt, daß der Verlauf der Spannungskurve von Natur und Konzentration der Salze des umgebenden Mediums in so hohem Grade abhängig ist, daß man überhaupt von der Aufstellung einer allgemein gültigen Dissoziationskurve absehen müsse. Untersucht man z. B. eine Lösung desselben Hämoglobins in destilliertem Wasser, in 0,7% Kochsalz und 0,9% Calciumchlorid, ferner bei Gegenwart von Natriumbikarbonat oder Mononatriumphosphat, so erhält man außerordentlich verschiedene Spannungskurven. Wurden zu einer Lösung von Hunde- (bzw. Menschen-)hämoglobin die in der betreffenden Blutkörperchenart vorhandenen Salze zugesetzt, so resultierte jeweilig der für die Blutart charakteristische Kurvenverlauf.

Physikalisch-chemische Auffassung der Sauerstoffbindung im Hämoglobin.

Auch der Übergang von Milchsäure in das Blut vermag den Verlauf der Sauerstoffspannungskurve erheblich zu beeinflussen. Nach *Barcroft* sollen in großen Meereshöhen durch eine Verringerung der Blutalkaleszenz günstigere Bedingungen für die Sauerstoffversorgung der Organe herbeigeführt werden.

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, daß in Bezug auf die Sauerstoffbindung im Hämoglobin höchst komplizierte Verhältnisse vorliegen, und daß es kaum möglich sein dürfte, diese in einer einfachen Formel zum Ausdrucke zu bringen. Lange Zeit hindurch hat die *Hüfner*sche Formel $C_o = KC_r \frac{p_o a_t}{760}$ gegolten, (wo C_o den Gehalt an Oxyhämoglobin, C_r den an reduziertem Hämoglobin, K eine Konstante, p_o den Sauerstoffdruck oberhalb der Lösung und a_t den Absorptionskoeffizienten bei der Temperatur t bedeutet). Doch sind später von verschiedenen Seiten her Ein-

1) Vergl. A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4** I, 52 (1908).

2) J. Barcroft mit Camis und Roberts, Journ. of Physiol. **39**, 118, 143 (1909).

wendungen gegen diese Formel erhoben worden. So nimmt *Bohr* an, einerseits sei die Verbindung des eisenfreien Globins mit dem eisenhaltigen Hämochromogen hydrolytisch dissoziiert: $\underset{\text{(Hämoglobin}}{H} \rightleftarrows \underset{\text{Globin}}{G} + \underset{\text{Hämochromogen)}}{F}$; andererseits aber bestehe ein Gleichgewicht $F_O \rightleftarrows F + 2\,O_2$, wo F_O den eisenhaltigen, mit Sauerstoff verbundenen Hämoglobinanteil bedeutet. Von dieser Annahme aus gelangt *Bohr* zu einer ziemlich komplizierten Dissoziationsformel[1]). *V. Henri*[2]) meint, man komme zu einer besseren Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis, wenn man annimmt, daß 2 Moleküle Hämoglobin sich mit einem Molekül O_2 verbinden. *Manchot*[3]) ist der Ansicht, daß das Hämoglobin Sauerstoff und andere Gase in ähnlicher Weise zu binden vermag, wie z. B. Eisenvitriol das Stickoxyd, oder Kupferchlorür das Kohlenoxyd und hält die Gesetze des Gleichgewichtes und der Massenwirkung für ausreichend, um die komplizierten Erscheinungen zu deuten. *Barcroft* und *Hill*[4]) halten es für fast zweifellos, daß die Dissoziation des Oxyhämoglobins sich nach der Gleichung $H_b + O_2 \rightleftarrows H_bO_2$ vollzieht und dem Massenwirkungsgesetz folgt, dabei einen hohen Temperaturkoeffizienten besitzt und für je 10° Temperaturerhöhung um das 4fache wächst. Von einem ganz abweichenden Standpunkte aus betrachtet jedoch *W. Ostwald*[5]) das ganze Problem, indem er der Theorie der Dissoziation und chemischen Bindung eine Adsorptionstheorie gegenüberstellt und der Meinung Ausdruck gibt, daß die so komplizierten Erscheinungen der Gasbindung im Blute sich weit besser als Adsorptionserscheinungen rein physikalisch deuten und mit Hülfe der Adsorptionsformel rechnerisch behandeln lassen. Ich bin nicht in der Lage, mir über diesen schwierigen Gegenstand eine eigene Meinung zu bilden und ich meine, wir wollen es ruhig

1) Vergl. A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 53—54 (1908). B. v. Reinbold, XVI. internat. Mediz. Kongreß, Budapest 1909. S. A.

2) V. Henri, C. R. Soc. de Biol. **56**, 339 (1904).

3) W. Manchot (chem. Inst., Würzburg), Ann. d. Chem. **370**, 241 (1910); **372**, 179 (1910).

4) J. Barcroft und A. V. Hill (Physiol. Labor., Cambridge), Journ. of Physiol. **39**, 411 (1910).

5) W. Ostwald, Zeitschr. f. Kolloidchem. **2**, 264, 294 (1908), ref. Jahresber. f. Tierchem. **38**, 187 (1908).

abwarten, wie sich die physikalischen Chemiker in Zukunft mit diesem Probleme abfinden werden.

Die gleichen Meinungsverschiedenheiten gelten auch in Bezug auf die physikalisch-chemische Deutung des Kohlenoxyd-, Stickoxyd-, Cyan-, Sulf- und Azetylenhämoglobins. Ich glaube nicht, daß Sie mir dafür Dank wüßten, wenn ich des langen und breiten bei diesem Gegenstande verweilen und dann doch zu keiner befriedigenden Deutung kommen würde. Ich begnüge mich daher damit, Sie auf die fachmännischen Auskünfte, die Sie in den Abhandlungen von *Ch. Bohr.*, *A. Löwy* und *F. Müller* finden können, aufmerksam zu machen[1]).

Kohlensäurebindung im Blute.

Wir wenden uns nunmehr der Betrachtung der Kohlensäurebindung im Blute zu, welche eher noch kompliziertere Verhältnisse darbietet, als die Sauerstoffbindung, insoferne die Kohlensäure sowohl mit den anorganischen als auch mit den organischen Bestandteilen des Blutes dissoziable Verbindungen eingeht. Über diesen Gegenstand liegen eingehende Untersuchungen von *Pflüger*, *Gaule*, *Setschenow*, *Zuntz* und *A. Löwy*, *Bohr*, *Torup*, *Jaquet*, *Nagel* u. a. vor[2]).

Ein Teil der Kohlensäure findet sich im Blute als Alkalikarbonat und unterliegt als solches der hydrolytischen Dissoziation nach dem Massenwirkungsgesetze: $Na_2CO_3 + H_2CO_3 \rightleftarrows 2\,NaHCO_3$. Während man aber aus einer Bikarbonatlösung, die in ihrer Konzentration dem Blute entspricht, selbst durch tagelang fortgesetztes Pumpen nur etwa ein Viertel der gesamten Kohlensäure entfernen kann, wird, wenn man das Blut dem Vakuum einer Luftpumpe aussetzt, schon innerhalb weniger Stunden die gesamte Kohlensäure freigemacht. Diese höchst auffällige Erscheinung findet in dem Umstande ihre Erklärung, daß Stoffe von Säurecharakter im Blute enthalten sind, welche die Kohlensäure unter der Mitwirkung des Vakuums austreiben. Die weitere Analyse dieser Erscheinung hat nun ergeben, daß die Kohlensäure

1) Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 120—128 (1905). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 43—44, 65—71 (1908). F. Müller, ibid. **1**, 681—706 (1909); Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **3**[1], 664—703 (1910).

2) **Literatur über die Kohlensäurebindung im Blute:** Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 68—69, 103—117 (1905). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[1], 55—64, 77 (1908).

aus dem isolierten Serum viel langsamer entweicht, als aus dem Gesamtblute; das letztere enthält sonach Stoffe, die ihren Säurecharakter in höherem Grade manifestieren. Die Stoffe von Säurecharakter, um die es sich hier handelt, sind das Hämoglobin und andere Eiweißkörper des Blutes. Sie müssen sich die Sache etwa so vorstellen, daß die Kohlensäure und das Eiweiß von saurem Charakter und auch andere in das Blut übertretende Säuren, wie die Milchsäure, um den Besitz des Blutalkalis konkurrieren und dasselbe nach dem Massenwirkungsgesetze unter sich aufteilen. Die Sachlage wird nun aber noch weiterhin durch den Umstand kompliziert, daß die Eiweißkörper den Doppelcharakter von Säuren und Basen tragen und nicht nur vermöge ihrer Karboxyle Alkali, sondern auch vermöge ihrer Ammoniakreste Säuren, also auch Kohlensäure, zu binden vermögen. Beide Vorgänge können also nebeneinanderher laufen; doch ist zu bemerken, daß es eines relativ großen Kohlensäuredruckes bedarf, um dem Hämoglobin sein Alkali zu entreißen, daß eine Verbindung zwischen dem Hämoglobin und der Kohlensäure dagegen auch schon bei niederem Kohlensäuredrucke zustande kommen kann. Letzterem Vorgange kommt anscheinend die größere physiologische Bedeutung zu.

Wie hat man sich nun die Bindung der Kohlensäure an das Hämoglobin vorzustellen? Während, wie wir gesehen haben, die Sauerstoffaufnahme in das Hämoglobin von der Anwesenheit der Kohlensäure stark beeinflußt wird, erweist sich umgekehrt die Kohlensäureaufnahme als relativ unabhängig[1]) vom Grade der Sauerstoffsättigung des Blutfarbstoffes; man hat daraus den Schluß gezogen, daß die Kohlensäure nicht zur Hämatin-, sondern zur Globinkomponente des Blutfarbstoffes in Beziehung tritt.

Was die Art der Kohlensäurebindung an Eiweißkörper betrifft, erscheint die Karbaminoreaktion *Siegfrieds* (Bd. I, S. 86—88) geeignet, uns darüber einigen Aufschluß zu gewähren. Sie haben seinerzeit gehört, daß Aminosäuren befähigt sind, Kohlensäure nach der Gleichung $\begin{array}{l} R-N\begin{smallmatrix}\diagup H \\ \diagdown H\end{smallmatrix} \\ | \\ COOH \end{array} + CO_2 = \begin{array}{l} R-N\begin{smallmatrix}\diagup H \\ \diagdown COOH\end{smallmatrix} \\ | \\ COOH \end{array}$ locker zu

1) Immerhin schreibt A. Löwy [Handb. d. Biochem. 4^{I}, 56 (1908)] dem Sauerstoff ein, wenn auch nur geringes, Vermögen zu, Kohlensäure aus dem Blute auszutreiben.

binden. *Siegfried* ist nun, gestützt auf Beobachtungen an Polypeptiden, der Meinung, daß überall dort, wo im Organismus Eiweiß mit Kohlensäure zusammentrifft, eine Bindung der letzteren nach diesem Schema erfolgt, derart, daß insbesondere auch die Beobachtungen von *Sertoli*, *Setschenow*, *Bohr* u. a. über die Kohlensäurebindung im Blute in einem neuen Lichte erscheinen[1]).

Austauschprozesse zwischen Blutzellen und Serum.

Die Eiweißstoffe sind im Blute teilweise als Alkaliverbindungen enthalten und es unterliegt keinem Zweifel, daß beim Einleiten von Kohlensäure ihnen ein Teil des Alkalis durch die Massenwirkung der Kohlensäure entzogen wird. Die Zunahme der Menge diffusiblen Alkalis im Blutserum, welche von *N. Zuntz* und *A. Löwy* sowie von *L. Fredericq* beim Einleiten von Kohlensäure in das Blut beobachtet worden ist, findet so ihre Erklärung. *Zuntz* nahm an, daß ein Übertritt von kohlensaurem Alkali aus den Blutzellen in das Plasma stattfindet. *Hamburger* hat aber beobachtet, daß dabei gleichzeitig der Chlorgehalt des Serums abnimmt. *Gürber* will den Vorgang derart erklären, daß durch die Massenwirkung der Kohlensäure Salzsäure aus dem Chlornatrium abgespalten wird ($NaCl + H_2CO_3 = HCl + NaHCO_3$), wobei die Salzsäure in den Blutkörperchen gebunden wird, das kohlensaure Salz jedoch im Serum verbleibt. *Köppe* wiederum nimmt kompliziertere Vorgänge der Ionenwanderung an. Wer sich für diese Frage besonders interessiert, findet in dem schönen Werke *Hamburgers* über »Osmotischen Druck und Ionenlehre« ausführliche Belehrung[2]). »Wie man theoretisch auch die Vorgänge ansehen mag«, sagt *A. Löwy*, »jedenfalls stellen die Austauschprozesse zwischen Blutzellen und Serum ein wichtiges Regulationsmittel dar, um die Kohlensäurespannungen im Körper auf einem möglichst niedrigen, möglichst unschädlichen Niveau zu halten«.

Gasaustausch in der Lunge.

Wir wenden uns nunmehr der viel diskutierten Frage zu, durch welche Art von Kräften der Gasaustausch in den Lungen erfolgt. *Bohr* und seine Anhänger haben lange Zeit hindurch die

1) M. Siegfried (Leipzig), gemeinsam mit C. Neumann und H. Liebermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 85 (1905); **46**, 401 (1905); **54**, 423, 437 (1908).

2) **Literatur:** Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, **1**, 291ff, Wiesbaden 1906. A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 63—64 (1908).

Meinung verfochten, daß die rein physikalischen Vorgänge der Diffusion nicht ausreichend sind, um die Erscheinungen zu erklären, und daß man gezwungen ist, den Endothelien der Alveolen die Fähigkeit einer sekretorischen Funktion zuzuschreiben. Ich kann mir eine weitläufige historische Entwicklung des ganzen Problems, auf das eine gewaltige Summe subtilster physiologischer Arbeit verwandt worden ist, um so eher ersparen, als die Streitfrage nunmehr endlich erledigt sein dürfte. Die neuesten Untersuchungen über diesen Gegenstand, so diejenigen von *Léon Fredericq*[1]), *Douglas* und *Haldane*[2]), *R. du Bois-Reymond*[3]), vor allem aber nunmehr auch diejenigen von *Krogh*[4]), einem Schüler *Bohr*s, führen übereinstimmend zu dem Ergebnisse, daß sowohl die Absorption von Sauerstoff, als auch die Abgabe von Kohlensäure in den Lungen sich normalerweise ausschließlich durch Diffusion vollzieht, und daß die Annahme besonderer, den Gasaustausch regelnder, vitaler Kräfte überflüssig geworden ist. Nur *Haldane* und *Douglas*[5]) sind der Meinung, daß, wenn (z. B. bei der Kohlenoxydvergiftung, bei angestrengter Muskelarbeit und bei Sauerstoffarmut der Atemluft) Sauerstoffmangel in den Geweben eintritt, infolge eines regulatorischen Vorganges der Sauerstoff durch aktive Kräfte sezerniert wird, derart, daß der Sauerstoffdruck im arteriellen Blute angeblich wesentlich höher steigt, als in der Alveolarluft, was ja mit den Vorgängen einfacher Diffusion unvereinbar wäre. *R. du Bois-Reymond* bemerkt aber demgegenüber, daß, wenn der Gasaustausch unter normalen Verhältnissen durch einfache Diffusion erfolgt, es nicht recht einzusehen sei, wie die Epithelien der Lunge die Fähigkeit, Gas abzusondern, plötzlich erworben haben sollten; abgesehen davon, daß der histologische

Mechanismus des Gaswechsels.

1) L. Fredericq, Arch. internat. de Physiol. **10**, 391 (1911).

2) J. S. Haldane und C. G. Douglas (Oxford), VIII. intern. Physiol. Kongr., Wien, Sept. 1910; Proc. Roy. Soc. 82 B, 331 (1910), zit. Biochem. Zentralbl. **10**, Nr. 2633; Proc. Roy. Soc. 84 B, 568.

3) R. du Bois-Reymond (Berlin), Arch. f. (An. u.) Physiol. **1910**, 257. Berliner physiol. Ges. 2. Juli 1909. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 953.

4) A. Krogh, Skandin. Arch. f. Physiol. **23**, 248 (1910); vergl. auch: P. Trendelenburg (Zoolog. Station, Neapel), Zeitschr. f. Biol. **57**, 495 (1912).

5) C. G. Douglas und J. S. Haldane (Physiol. Labor., Oxford), Journ. of Physiol. **44**, 305 (1912) und frühere Mitteilungen.

Befund gar keinen Anhaltspunkt dafür gibt, um den Zellen eine derartige Tätigkeit zuzuschreiben. Es sei daher gerechtfertigt, die Hypothese der Gasabsonderung durch das Lungenepithel ganz fallen zu lassen.

Sekretion von Sauerstoff in der Schwimmblase der Fische.

Die vergleichend-physiologische Betrachtung belehrt uns übrigens darüber, daß in der Natur immerhin ein Beispiel zweifelloser Sauerstoffsekretion durch ein Organ tatsächlich vorkommt: es ist dies die Schwimmblase der Fische. Es war bereits *Biot* aufgefallen, daß das die Schwimmblase (ein anscheinend in erster Linie hydrostatischen Zwecken dienendes Organ) erfüllende Gas zu einem sehr großen Teile aus Sauerstoff bestehen kann und zwar ist dies hauptsächlich bei Fischen der Fall, die größeren Meerestiefen entstammen. Beachtet man, daß der Partiardruck des Sauerstoffes innerhalb der Schwimmblase in erheblichen Meerestiefen die gewaltige Größe von 90 Atmosphären erreichen kann, während derjenige im umgebenden Wasser nur etwa $^1/_5$ Atmosphäre beträgt, so leuchtet es ohne weiteres ein, daß hier nicht von einem Diffusionsvorgange die Rede sein kann, daß es sich vielmehr um eine echte Sauerstoffsekretion handeln müsse. *Moreau* wies nach, daß, wenn man die Schwimmblase durch Punktion mit dem Troiquart entleert hat, dieselbe durch Sekretion eines zum größten Teile aus Sauerstoff bestehenden Gases neuerlich gefüllt wird. *Bohr* vermochte zu zeigen, daß dieser Sekretionsvorgang unter der Herrschaft des Nervensystems steht und nach Durchschneidung der Rami intestinales des Vagusnerven ausbleibt[1]).

Ich möchte schließlich die Frage kurz streifen, inwieweit der Organismus über Mittel verfügt, um einen Ausfall der respiratorischen Lungenarbeit durch die Funktion anderer Organe zu kompensieren.

Partielle Lungenausschaltung.

Ich möchte zunächst *Hellin*s Versuche über einseitige Lungenexstirpation erwähnen, welche durch das gegenwärtig zutage tretende Bestreben der Chirurgen, auch die Lunge operativen Eingriffen zugänglich zu machen, zu einer gewissen Aktualität

1) **Literatur über die Gassekretion in die Schwimmblase:** Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 163—166 (1905). W. Cronheim, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 431—432 (1910).

gelangt sind. *Hellin* hat beobachtet, daß Kaninchen, denen er eine Lunge exstirpiert hatte, diesen Eingriff im allgemeinen gut überstanden. Die anfänglich eintretende Dyspnöe verschwand meist schon nach wenigen Stunden; bemerkenswerterweise war die ausgeschiedene Kohlensäuremenge, die nach der Operation von einer Lunge geliefert wurde, ebenso groß, wie diejenige, welche vorher von den beiden Lungen zusammen ausgeschieden worden war. Es wird dies zunächst durch eine vermehrte Arbeit des Herzens ermöglicht, welches infolge dessen bald hypertrophiert. Später kommt es dann zu einer beträchtlichen Erweiterung der Lungengefäße und schließlich macht sich eine Hypertrophie des alveolaren Lungengewebes als solchen geltend[1]).

Hautatmung.

Während die Hautatmung[2]) bei den Amphibien, wie bekannt, eine große Rolle spielt und die Lungenatmung sogar zu ersetzen vermag, tritt dieselbe bei der verhornten Epidermis der Warmblüter ganz in den Hintergrund. Nach den übereinstimmenden Befunden von *Regnault* und *Reiset*, *Zülzer*, *Bohr* u. a. beteiligt sich die Haut günstigsten Falles mit einem Prozente am Gesamtgaswechsel. Es wird dies auch durch neuere Untersuchungen aus dem *Zuntz*schen Institute[3]) bestätigt, bei denen der Oberarm der Versuchsperson in einem geschlossenen Glasärmel von einem ca. 90% Sauerstoff enthaltenden Gasgemisch umgeben war und der Sauerstoffverbrauch ermittelt wurde. Auch hier ergab es sich wiederum bei Umrechnung auf die gesamte Körperoberfläche, daß die Sauerstoffaufnahme durch die Haut etwa 1% derjenigen durch die Lunge nicht übersteigt. Die schweren, sogar zum Tode führenden Schädigungen, die bei Tieren, denen der größte Teil der Haut überfirnißt worden war, beobachtet werden, können also sicherlich nicht auf einer Schädigung der Hautatmung beruhen. (Gewöhnlich werden dieselben mit der hochgradigen Abkühlung der Tiere in Zusammenhang gebracht; doch gibt es Fälle, wo diese

1) D. Hellin (Warschau), Arch. f. exper. Pathol. **55**, 21 (1906).

2) **Literatur über Hautatmung:** Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 160—163, 217—218 (1905). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4** I, 167—171 (1908).

3) G. Franchini und L. Preti (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. **9**, 442 (1908).

Erklärung nicht ausreicht. Dieselben haben *Babák* und andere Autoren veranlaßt, die alte Annahme der Anhäufung eines unbekannten Giftstoffes im Organismus wieder aufzufrischen; doch ist darüber nichts Positives bekannt.)

Weit besser als von der Haut wird der Sauerstoff von den serösen Häuten resorbiert. So hat *O. Pascucci* in hübschen Versuchen gezeigt, daß Meerschweinchen in einer Stickstoffatmosphäre am Leben bleiben können, wenn man ihnen Sauerstoff intraperitoneal einführt[1]).

Darmatmung.

Auch in der Darmwand vermag sich ein Gasaustausch zwischen Darminhalt und Blut zu vollziehen. Doch kommt demselben im allgemeinen keine physiologische Bedeutung zu. Es existieren allerdings einige Fische (der Schlammpeizger, Cobitis fossilis, und einige andere), welche eine regelrechte Darmatmung aufweisen. Bei diesen erscheint der Mitteldarm durch die starke Ausbildung des Kapillarnetzes in seinen Wänden, sowie durch ein eigenartiges Epithel der respiratorischen Funktion derart angepaßt, daß die Tiere einen Teil ihres Sauerstoffbedarfes tatsächlich mit verschluckter Luft vom Darme aus zu decken vermögen.

Zur Physiologie des Alpinismus.

Im Anschlusse an die Erörterung der Vorgänge des Gaswechsels möchte ich noch eine Exkursion in das Gebiet jener Erscheinungen unternehmen, welche man mit dem Schlagworte »Physiologie des Alpinismus«[2]) zusammenzufassen pflegt. Mit Rücksicht auf den Umfang, welchen Untersuchungen über dieses Thema in der Literatur einnehmen, möchte ich nicht ganz an demselben vorübergehen. Allerdings will ich offen eingestehen, daß ich es schwerlich wagen würde, durch das Labyrinth widersprechender und verwirrender Beobachtungen, von denen sich Jeder, der sich in diese Sphären wagt, alsbald umstrickt sieht, einen Weg zu finden, wenn nicht einer der gründlichsten Kenner dieses Gebietes,

---

1) O. Pascucci (Labor. Luciani, Rom), Arch. per le Scienze med. **33**, 347 (1909).

2) **Literatur über die Physiologie des Alpinismus:** A. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen, Leipzig, Verl. Veit & Co., 1899. A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 521—531 (1903). O. Cohnheim, ibid. **2**[I], 612—638 (1903). Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 210—216 (1905). Kronecker, Die Bergkrankheit, Deutsche Klinik **11**, 17—146 (1907). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 199—231 (1908).

A. Durig[1]), den Stand des Problemes kürzlich zusammenfassend behandelt hätte, derart, daß seine Darlegungen als ein willkommener Wegweiser dienen können.

Die Erwerbung des Beobachtungsmateriales.

Dem italienischen Physiologen *Angelo Mosso* gebührt das Verdienst, durch seine Initiative den Bau eines für physiologische Studien im Hochgebirge geeigneten Observatoriums, der in einer Meereshöhe von 4560 m am Monte Rosa gelegenen Capanna Margherita ermöglicht und so die Voraussetzungen für systematische Studien auf diesem Gebiete geschaffen zu haben. Das am Colle d'Olen in einer Höhe von etwa 3000 Meter stehende, von *Aggazzotti* geleitete Istituto Mosso gestattet es, Beobachtungen in verschiedenen Meereshöhen miteinander zu kombinieren und durcheinander zu ergänzen. Dank einer Reihe wissenschaftlicher Monte-Rosa-Expeditionen, die unter der Führung von *N. Zuntz*, *A. Löwy*, *A. Jaquet*, *A. Durig* und *O. Cohnheim* seitdem unternommen worden sind[2]), ist bereits eine stattliche Summe von Beobachtungsmaterial gesammelt worden. Dasselbe wird durch viele ältere Beobachtungen, durch die Forschungen einer von *Durig*, *H. v. Schrötter* und *Zuntz* ausgeführten Teneriffaexpedition[3]), durch Beobachtungen von *Douglas*, *Haldane*, *Y. Henderson* und *Schneider* auf dem Gipfel des Pikes-Peak in Colorado[4]), durch eine Anzahl zu physiologischen Zwecken unternommener

---

1) A. Durig, Wiener klin. Wochenschr. **24**, Nr. 18.

2) Schumburg und N. Zuntz (1895); A. Löwy, J. Löwy, L. Zuntz (1896); Jaquet und Stähelin (1900). N. Zuntz, A. Löwy, F. Müller und Caspari (1901); Durig und Zuntz (1903). Durig (1905); vergl. die Literatur: A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 225 (1908); ferner: A. Durig, Pflügers Arch. **113**, 1906. A. Durig unter Mitwirkung von W. Kolmer, R. Rainer, H. Reichel und W. Caspari (1906), Denkschr. d. Wiener Akad. **86**, 1909. A. Durig und N. Zuntz, Biochem. Zeitschr. **39**, 435 (1912). O. Cohnheim, Sanit. Rat Kreglinger und cand. med. Kreglinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 413 (1909). O. Cohnheim, G. Kreglinger, L. Tobler, O. H. Weber, ibid. **78**, 62 (1912).

3) A. Durig, H. v. Schrötter, N. Zuntz, Biochem. Zeitschr. **39**, 421 (1912).

4) C. G. Douglas, J. S. Haldane, Y. Henderson und E. C. Schneider, Proc. roy. Soc. LXXXV, 65 Abt. B (1912); refer. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **13**, No. 1196 (1912).

Ballonfahrten[1]), sowie durch Versuche im pneumatischen Kabinette ergänzt.

Bekanntlich stellen sich bei vielen Menschen, sobald dieselben in eine gewisse Meereshöhe gelangen, die Erscheinungen der »Bergkrankheit« ein. Der ziemlich mannigfache und variable Symptomenkomplex derselben ist von *Angelo Mosso* in seinem Werke »Der Mensch auf den Hochalpen« eingehend geschildert worden[2]). Es lag ja nun sicherlich am nächsten, den ganzen Symptomenkomplex um die Sauerstoffverarmung der Respirationsluft zu gruppieren. Doch ergab sich, um in dem Beobachtungsmateriale einige Ordnung zu schaffen, zunächst die Aufgabe, alles das, was auf Ermüdung, Überanstrengung des Herzens u. dgl. zu beziehen ist, von vornherein auszuscheiden. Sodann aber mußte die Wirkung klimatischer Faktoren umgrenzt werden.

Wirkung klimatischer Faktoren.

Da konnte man zunächst sicherlich an die Kälteeinwirkung denken, welche ja in großen Höhen sich sehr bemerkbar macht; es ist nun aber beachtenswert, daß der Erhaltungsumsatz in Grönland nicht größer gefunden wurde, als in den Tropen, und daß, wie *Durig* sagt, »die Lebensflamme unter der Wirkung der Kälte nicht lebhafter brennt, als in der Glutsonne Indiens«. Ebensowenig konnte einer Reihe anderer klimatischer Faktoren, wie dem Winde, der Belichtung, der Ionisation und dem elektrischen Potentialgefälle der Luft eine eindeutige Wirkung auf den Stoffwechsel zuerkannt werden. So mußte also die Abnahme des Sauerstoffdruckes in den Vordergrund der Betrachtung rücken[3]).

Blutkörperchenvermehrung.

Eine der auffallendsten sich im Höhenklima vollziehenden Veränderungen ist die Zunahme der Zahl roter Blutkörperchen in der Volumseinheit einer entnommenen Blutprobe. Gegenwärtig neigt die Mehrzahl der Autoren zu der Annahme hin, daß die Zunahme keine wirkliche sei, insoferne, wie *Zuntz* meint, ent-

1) Hallion und Tissot (1901); H. v. Schrötter und N. Zuntz (1902).

2) A. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen, Leipzig, Verl. Veit & Co., 1899.

3) Vergl. A. Löwy, Deutsche med. Wochenschr. **1904**, 121.

weder die Verteilung der Blutkörperchen geändert ist, derart, daß sich mehr davon in den erweiterten Hautkapillaren anhäufen; oder aber es handelt sich um eine Eindickung des Blutes durch Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem, wobei wiederum einerseits an eine vermehrte Wasserverdunstung, andererseits aber an eine Abpressung von Plasma unter der Wirkung vasomotorische Faktoren gedacht werden kann. Daß schnell einsetzende, vorübergehende Blutveränderungen, wie sie z. B. beim Aufstiege mit dem Luftballon schon innerhalb einer Stunde beobachtet worden sind, mit derartigen Umständen zusammenhängen dürften, kann nicht wohl bezweifelt werden. Daß länger dauernder Aufenthalt im Hochgebirge eine wirkliche Vermehrung des Gesamthämoglobins mit sich bringt, wird von manchen Autoren behauptet. So nimmt z. B. *C. Foà* eine Neubildung roter Blutkörperchen und eine erhöhte Tätigkeit des Knochenmarkes an. *Durig* meint, eine Entscheidung in der Frage werde wohl erst dann fallen können, wenn die Methoden zur Bestimmung des Gesamthämoglobins und des gesamten Sauerstoffbindungsvermögens des Blutes vervollkommnet sein werden; er macht auch darauf aufmerksam, daß es nicht gelingt, die Chlorose ohne entsprechende andere Therapie im Höhenklima zur Heilung zu bringen, und daß man nach der Rückkehr aus der Höhe auch nicht etwa eine Mehrausscheidung von Eisen oder gar einen Ikterus bemerkt, was doch wohl bei einem massenhaften, plötzlichen Untergange roter Blutkörperchen zu erwarten wäre.

Auch ist man neuerdings zu der Erkenntnis von Fehlerquellen gelangt, an die man früher nicht gedacht hatte. So vermochte *Bürker* zu zeigen, daß die bisher allgemein benutzte *Zeiß*sche Zählkammer in der Höhe zu große Werte gibt, anscheinend, weil sich infolge erhöhter Verdunstung das Blut konzentriert. *Bürker* hat nun eine neue Zählkammer konstruiert, bei der dieser Fehler wegfällt. Mit dieser fand er in einer Höhe von 1800 m nur eine geringfügige Vermehrung der Blutkörperchen um nicht mehr als 5%. *O. Cohnheim* und seine Mitarbeiter haben bei ihren neuesten, mit großer Gründlichkeit und unter Anwendung verschiedener Methoden durchgeführten Untersuchungen im Monte-Rosa-Gebiete in Höhen von 2900 und 4500 m beim

Menschen und beim Hunde eine physiologisch in Betracht kommende Hämoglobinvermehrung vermißt[1]).

Veränderungen in der Herztätigkeit.

Bekanntlich stehen Störungen von Seiten der Herztätigkeit im Vordergrunde des Symptomenkomplexes der Bergkrankheit und gerade hier ist es nicht immer leicht, die mit der Überanstrengung zusammenhängenden Momente ganz auszuschalten. *Durig*, *Zuntz* und ihre Mitarbeiter fanden bis zu einer Höhe von 3000 m (Colle d'Olen) die Pulsfrequenz nahezu unverändert; in einer Höhe von 4560 m auf der Margheritahütte dagegen stellte sich vom Tage des Aufstieges an bei allen Mitgliedern der Expedition eine Pulsbeschleunigung ein, die sich allmählich etwas zurückbildete, jedoch auch im Verlaufe eines Monates nicht auf die in der Ebene beobachteten Werte herunterging und sich von einer vorübergehenden Temperatursteigerung unabhängig erwies; auch blieb die Pulsfrequenz stets außerordentlich labil. Nach der Rückkehr ins Tal war die Labilität nicht nur mit einem Schlage verschwunden, sondern es sank auch die Pulsfrequenz sogar unter die Norm. Es scheint sich bei dergleichen Erscheinungen um abnormale Vaguswirkungen zu handeln. Die Form der Pulskurve ebenso wie der Blutdruck zeigten, wenigstens insoweit eine Überanstrengung nicht stattgefunden hatte, keinerlei typische Veränderung.

Veränderungen der Atmung.

Einen sehr großen Umfang in der physiologischen Literatur des Alpinismus nimmt, wie begreiflich, das Studium der Veränderungen der Atemtätigkeit[2]) ein. Der Organismus hat die Tendenz, die Abnahme des Sauerstoffpartiardruckes durch eine Steigerung der Ventilation auszugleichen; so beobachtet man denn in der sehr großen Mehrzahl der Fälle, daß die Atemgröße in der Höhe ansteigt; anscheinend kann der Organismus sich gegen eine Verminderung des Luftsauerstoffes auch durch eine relative Vermehrung der absorbierten Sauerstoffmenge, sowie durch eine Beschleunigung des Blutumlaufes schützen[3]).

1) O. Cohnheim, G. Kreglinger, L. Tobler und O. H. Weber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**, 62 (1912); vergl. dort die **Literatur**.

2) Vergl. die **Literatur**: J. S. Haldane und E. P. Poulton (Physiolog. Labor., Oxford), Journ. of Physiol. **37**, 390 (1908). R. O. Ward, ibid. 378. J. Barcroft (Physiol. Inst., Cambridge), Journ. of Physiol. **42**, 44 (1911).

3) Vergl. J. Tissot, Journ. de Physiol. **12**, 492, 520 (1910).

Eine Vermehrung der Atemgröße ist allerdings von *A. Löwy* und *F. Müller* auch im Seeklima bemerkt worden; andererseits beginnt nach *Durig* erst von Höhen von 3000 m angefangen eine ausgesprochene Steigerung der Ventilation; doch konnte kein einheitlicher Typus der Anpassung der Atemmechanik festgestellt werden; auch kann man nicht etwa voraussetzen, daß der Aufenthalt in mäßiger Höhe zu einer gesetzmäßigen kräftigeren Ventilation der Lungen führen muß.

In sehr großen Höhen (über 4500 m) ist sicherlich die Gefahr der Dyspnöe sehr nahe gerückt. Schon bei einer geringfügigen Behinderung der Atmung, z. B. beim Schnüren der Stiefel, kann sich ein Beklemmungsgefühl einstellen und die Arbeitsfähigkeit erscheint in hohem Maße reduziert. Allerdings kann selbst bei einer Höhe von 6000 m, wie sie von *Whymper* am Chimborasso erreicht worden ist, die Bergkrankheit ganz ausbleiben. Mit der Dyspnöe im unmittelbaren Zusammenhange steht auch die Schlaflosigkeit. Die Mitglieder von Himalayaexpeditionen pflegten in Höhen von etwa 6000 m, wenn sie eingeschlafen waren, bald wieder unter dyspnoischen Erscheinungen zu erwachen. Auch kann die Atmung einen periodischen, ja geradezu den *Cheyne-Stoke*schen Typus annehmen. Die Himalayabesteigerin Frau *Bullock-Workman* meint, die größte Schwierigkeit, welche der Erreichung der höchsten Berggipfel der Erde entgegensteht, sei die Schlaflosigkeit, da ja naturgemäß die Zahl der schlaflosen Nächte mit der Höhe der Berge wächst.

Akapnie. Im Zusammenhange mit der Bergkrankheit ist auch die Akapnie vielfach diskutiert worden. Die Tatsache, daß Aufenthalt in stark verdünnter Luft besser vertragen wird, wenn der Atmungsluft Kohlensäure beigemengt wird, ist schon von der *Zuntz*schen Schule dargetan worden. Es liegt dabei sicherlich nahe, daran zu denken, daß die Kohlensäure, wie ich Ihnen bereits früher auseinandergesetzt habe, die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins zu steigern und so die Sauerstoffversorgung der Gewebe zu erleichtern vermag. Nach der Akapnielehre *Angelo Mosso*s sollen die Symptome der Bergkrankheit nicht sowohl mit der verminderten Sauerstoffspannung, als mit einer Kohlensäureverarmung des Blutes und dem Wegfalle der normalen erregenden Reize, welche die Kohlensäure auf das Atemzentrum

ausübt, zusammenhängen. Die Beweiskraft des von der *Mosso*schen Schule zugunsten dieser Anschauung beigebrachten Materiales — (so hat z. B. *Aggazzotti* Beobachtungen über die durch Luftverdünnung erzeugten und durch Kohlensäurezufuhr gebesserten Erkrankungserscheinungen an einem Orang-Utan mitgeteilt) — wird jedoch von anderen Seiten her stark angefochten.

Wie schwierig es übrigens ist, derartige Dinge richtig zu deuten, lehren in *Kronecker*s Laboratorium ausgeführte Versuche. Es hat sich einerseits gezeigt, daß Ratten und Kaninchen in reiner Sauerstoffatmosphäre, wenn der Druck erheblich erniedrigt wird, auch dann dyspnoisch werden, wenn der Sauerstoffpartiardruck noch relativ hoch ist. Andererseits hat es sich herausgestellt, daß die Atemnot bei Tieren in verdünnter Luft auch dann nachläßt, wenn man, (statt durch Sauerstoff), durch Stickstoffzufuhr normale Druckverhältnisse herstellt. Es wird daraus logischer Weise gefolgert, daß die Dyspnöe im luftverdünnten Raume nicht sowohl in erster Linie durch Sauerstoffmangel, als durch eine mechanische Störung des Lungenkreislaufes bedingt sei[1]).

Eine Luftverdünnung, die einer Höhe von etwa 6000 m (356 mm Quecksilber) entspricht, muß schon insofern als eine kritische bezeichnet werden, als *Boycott* und *Haldane* in Selbstversuchen bei einer solchen bereits den Eintritt von Cyanose, Dyspnöe und Bewußtseinsverlust beobachtet hatten[2]). Bei einer derartigen Luftverdünnung ist nach *N. Zuntz* und *A. Löwy* nur mehr etwa die Hälfte des vorhandenen Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt. Es stimmt dies mit Beobachtungen im Laboratorium *Graham Lusk*s überein, denen zufolge Hunde bei Halbsättigung ihres Blutes mit Kohlenoxyd bewußtlos wurden[3]). Ähnliche Versuche sind schon früher im *Zuntz*schen Institute von *Fränkel*, *Geppert* und *Löwy* ausgeführt worden. *Aggazzotti*s Orang-Utan wurde bei etwa 340 mm Luftdruck apathisch und verfiel bei 300 mm, während die Atmung dyspnoisch wurde, in einen schlaf-

1) R. Frumina, A. Rosendahl (Physiol. Inst., Bern), Zeitschr. f. Biol. **52**, 1, 16 (1909).

2) A. E. Boycott und J. S. Haldane, Journ. of Physiol. **37**, 355 (1908).

3) Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel II. Aufl. S. 239 (1910).

ähnlichen Zustand[1]). *Zuntz* und *Levinstein* sahen Kaninchen, die sie einige Tage bei einem Barometerdrucke von 300—400 mm unter einer Glocke gehalten hatten, zu Grunde gehen; die Sektion ergab eine enorme fettige Degeneration der inneren Organe[2]).

Alkaleszenzabnahme des Blutes.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Sauerstoffmangel in großen Höhen dürfte die von *Mosso* und seinen Schülern beobachtete Alkaleszenzabnahme des Blutes stehen. Bei Tieren wurde auf der Capanna Margherita bei Bestimmungen nach *Löwy-Zuntz* eine Alkaleszenzabnahme von 30—44% beobachtet; eine geringere Alkaleszenzabnahme wurde bemerkt, wenn eine analoge Luftverdünnung durch die Luftpumpe erzielt wurde. Man geht schwerlich fehl, wenn man diese Alkaleszenzabnahme mit einem Übertritte von Milchsäure in das Blut in Zusammenhang bringt[3]). Wissen wir doch seit den Untersuchungen *Araki*s, daß jede Art von Sauerstoffverarmung im Organismus eine vermehrte Bildung und eventuell auch eine vermehrte Ausscheidung dieser Säure zur Folge hat[4]). Dem heutigen Stande des Wissens entsprechend, sind wir berechtigt, anzunehmen, daß die Milchsäure in erster Linie einem Zerfalle des Zuckers entstammen dürfte. Daß eine Säureanhäufung im Blute ihrerseits, indem sie das sonst an Kohlensäure gebundene Alkali in Anspruch nimmt, die respiratorische Funktion des Blutes schädigt, ist einleuchtend. Es drängt sich da ein Vergleich mit der Säureintoxikation im Coma diabeticum auf, wenngleich in letzterem Falle allerdings nicht die Milchsäure, sondern die β-Oxybuttersäure die Materia peccans ist. Andererseits soll, wie schon erwähnt, nach *Barcroft* die Milchsäure die Abgabe des Sauerstoffes vom Hämoglobin an die Gewebe fördern. Angesichts des Zusammenhanges der Milchsäurebildung mit dem Kohlehydratstoffwechsel ist es immerhin beachtenswert, daß nach *Durigs* Feststellung sehr große Traubenzuckerdosen auf dem Monte Rosa ebenso glatt verbrannt wurden wie in der Ebene,

1) A. Aggazzotti (Turin), Arch. ital. de Biol. **44**, 39 (1905).

2) G. Levinstein (Labor. N. Zuntz), Pflügers Arch. **65**, 278 (1897).

3) A. Mosso, G. Galeotti, A. Aggazzotti, Arch. ital. de Biol. **41**, 80, 384, 397 (1904) und Rendic. Accad. dei Lincei Roma XIII, XV.

4) Vergl. P. v. Terray (Physiol. Inst., Budapest), Pflügers Arch. **65**, 393 (1897).

und daß der respiratorische Quotient ceteris paribus dort keine Änderung zeigte.

Erhöhung des Energieumsatzes.

Eine sehr bedeutsame Folgeerscheinung des Höhenaufenthaltes ist die Steigerung des Erhaltungsumsatzes. »Bestimmt man die Größe des Energieumsatzes in verschiedenen Höhen«, sagt *Durig*[1]), »so zeigt sich deutlich, daß in großer Höhe eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge eintritt, die in geringer Höhe bereits angedeutet ist. Diese Steigerung war auf dem Monte Rosa in der Stunde der Ankunft vorhanden und erst mit der Rückkehr ins Tal, war sie, so wie sie gekommen war, plötzlich wieder verschwunden. Während eine Flamme in reichlicherer Sauerstoffatmosphäre lebhafter brennt, zeigt unser Körper das entgegengesetzte Verhalten. Reichlichere Sauerstoffzufuhr vermag seine Oxydationsprozesse nicht zu beleben, vermindertes Sauerstoffangebot steigert sie . . .«

Die Fähigkeit, mechanische Arbeit zu leisten, erscheint im Hochgebirge wesentlich eingeschränkt; so fanden *Zuntz* und *Schumburg* ihre maximale Arbeitsleistung auf dem Gipfel des Monte Rosa nur entsprechend einem Drittel derjenigen in Berlin. *R. F. Fuchs* fand, daß bei Hantelarbeit der Sauerstoffverbrauch in Höhen von 3000 m eine deutliche, aber nicht sehr große Zunahme zeigt; eine sehr beträchtliche Erhöhung machte sich aber in Höhen über 4000 m geltend; (allerdings ließ sich auch hier der Einfluß von Akklimatisation und Training sehr deutlich erkennen). Es wird so verständlich, warum bei der Mehrzahl der Bergsteiger die Bergkrankheit erst in Höhen über 4000 m sich bemerkbar macht[2]). Nicht ohne weiteres verständlich ist es allerdings, warum die Erscheinungen der Bergkrankheit in den Anden und im Himalaya meist erst in viel größeren Höhen auftreten, als in den europäischen Alpen. Offenbar kommt dabei eben doch noch außer der Luftverdünnung eine ganze Reihe anderer klimatischer Faktoren in Betracht.

Stickstoffansatz.

Neben dem gesteigerten Energieumsatze tritt im Höhenklima eine merklich gesteigerte Tendenz zum Stickstoffansatze zu

1) A. Durig, Wiener klin. Wochenschr. **24**, Nr. 18.

2) R. F. Fuchs und Th. Deimler, Sitzber. d. physik. med. Soc., Erlangen, **41** (1909); Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 708.

Tage. Eine solche ist von *Jaquet* und von *Durig* sowie von *G. v. Wendt* beobachtet worden und muß wohl im Sinne eines Eiweißansatzes gedeutet werden. Die Beobachtungen *Durig*s über die Stickstoffverteilung im Harne ergaben, (im Gegensatze zu *A. Löwy*, der Störungen des Eiweißstoffwechsels und Vermehrung der Aminosäuren im Harne beim Höhenaufenthalt annimmt), keinen Anhaltspunkt dafür, daß der Eiweißabbau im Höhenklima etwa anders erfolgt, als in der Ebene. *G. v. Wendt*[1]) kommt zu dem Resultate, daß die bei Stoffwechselversuchen in den Hochalpen oft beobachtete Stickstoffretention nicht etwa von einer Retention intermediärer Verbindungen, sondern von einer Neubildung lebender Substanz, in erster Linie wohl der Muskeln, herrühre. Es schließt dies keineswegs aus, daß die Bergkrankheit unter Umständen einen toxischen Eiweißzerfall mit sich bringen kann; doch wird man, wie ich vermute, eine abnorme Anhäufung von Ermüdungsprodukten, nicht aber das Höhenklima als solches, dafür verantwortlich machen können. Auch läge es immerhin nahe, die von *Zuntz* und seinen Schülern im luftverdünnten Raume unter Umständen beobachteten Eiweißzerfalls- und Verfettungsvorgänge mit einer übergroßen Milchsäureanhäufung in den Geweben in Zusammenhang zu bringen.

Alles in allem sehen Sie, daß Freund *Mephisto* nicht so ganz Unrecht hatte, als er *Faust*, der im Treiben der Walpurgisnacht zur Bergeshöhe zu dringen strebte und meinte: »Da muß sich manches Rätsel lösen«, erwiderte: »Doch manches Rätsel knüpft sich auch«. Von einer Fülle neuer Rätsel sehen wir uns hier in der Tat, wie so oft auf unserer Wanderschaft, auf Schritt und Tritt umgeben, für die erst die Zukunft eine Lösung finden wird. Jedenfalls aber müssen wir allen jenen Männern Dank wissen, denen ihr Wissensdurst die Kraft und Energie verliehen hat, dort droben in eisiger, sturmumbrauster Bergeshöhe viele Wochen lang Kälte, Schlaflosigkeit, körperliches Unbehagen und Entbehrungen jeglicher Art zu ertragen und Tag für Tag zielbewußt und geduldig ihre mühselige und oft eintönige Forschungsarbeit zu verrichten.

1) G. v. Wendt, Skandin. Arch. f. Physiol. **24**, 247 (1911).

L. Vorlesung.

Das Fieber.

Als Abschluß der Lehre vom Stoffwechsel möge die letzte Vorlesung der alten, dem denkenden Arzte sich täglich erneuernden Rätselfrage des Fiebers gewidmet sein; lassen Sie mich denn versuchen, Ihnen auseinanderzusetzen, welche Stellung die moderne Biochemie zu derselben einnimmt.

Eigentlich sollte ich damit beginnen, Ihnen eine Reihe von Definitionen über den Begriff des Fiebers säuberlich zu präsentieren. Doch erspare ich mir dies, weil ich der Meinung bin, daß jeder von Ihnen ungefähr weiß, was mit dem Worte gemeint ist und weil ich nie recht begriffen habe, warum sich die Gelehrten so oft mit der Sorge um Definitionen von Dingen das Leben schwer machen, deren eigentliches Wesen sie doch nicht scharf und klar zu umschreiben vermögen.

Gesamtumsatz.

Die naive Betrachtung eines Menschen, »durch dessen Adern das Fieber rast«, legt die Vermutung nahe, daß das »innere Feuer«, dessen sanft gemäßigte Wärme den Organismus unter normalen Verhältnisse vor Abkühlung bewahrt, zu wilder, verzehrender Glut angefacht sei. So wollen wir denn damit beginnen, uns klarzumachen, ob und inwieweit man berechtigt ist, eine Verstärkung der vitalen Verbrennungsvorgänge[1]) beim Fieber anzunehmen.

---

1) **Literatur über den Gesamtumsatz im Fieber:** A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. **2**[I], 548—553 (1903). C. Speck, ibid. 31—35. Fr. Kraus, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 614—630 (1906). L. Krehl, Pathol. Physiol. 5. Aufl. 482—485 (1907). A. Löwy, Handb. d. Biochem. **4**[I], 199—213, 242—243 (1908). Gr. Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, II. Aufl. 287—293 (1910). P. F. Richter, ibid. **4**[II], 105—112 (1910).

Die Annahme einer Steigerung der Verbrennungen im Fieber, welche die ältere Pathologie beherrscht hatte, ist zuerst durch *Senator* ins Wanken gebracht worden, der zu zeigen vermochte, daß bei künstlich infizierten, fiebernden Tieren durchaus nicht unter allen Umständen mehr Sauerstoff aufgenommen und mehr Kohlensäure abgegeben zu werden braucht, als unter normalen Verhältnissen. Der wahre Sachverhalt ist insbesondere durch Untersuchungen, die *Friedrich Kraus* und *A. Löwy* an fiebernden Menschen mit Hilfe der *Zuntz-Geppert*schen Methode ausgeführt haben, klargestellt worden. Ihre Beobachtungen werden durch diejenigen von *Riethus*, *Steyrer*, *Grafe*[1]) und *Rolly*[2]), sowie durch die Tierversuche von *May* (an mit Schweinerotlauf infizierten Kaninchen) und von *Stähelin* (an mit Surra-Trypanosomen geimpften Hunden), ferner durch Beobachtungen über die Wärmestichhyperthermie ergänzt. Alles in allem scheint nun die Sache so zu liegen, daß von einer Proportionalität zwischen Oxydationsvermehrung und Temperatursteigerung keine Rede ist, und daß erstere unter Umständen auch ganz fehlen kann. Im allgemeinen ist allerdings der Umsatz beim fiebernden Menschen in mäßigem Grade gesteigert. Doch wird man sich fragen müssen, ob diese Steigerung im Wesen des Fiebers gelegen und nicht vielmehr durch akzessorische Momente verursacht ist.

Einfluß erhöhter Muskeltätigkeit.

Als ein solches muß in erster Linie eine erhöhte Muskeltätigkeit in Betracht kommen. Diese nimmt bei den heftigen Muskelkontraktionen des Schüttelfrostes einen sehr hohen Grad an. Jedoch auch die Mehrleistung, wie sie sich aus allgemeiner motorischer Unruhe, sowie aus beschleunigter Herz- und Atmungsarbeit ergibt, ist keineswegs zu unterschätzen. »Sieht man von dieser durch Muskelbewegungen bedingten Erhöhung der Wärmeproduktion ab«, sagt *Krehl*[3]), » die, auch ohne daß das Fieber besteht, zustande kommen würde, also mit diesem als solchem eigentlich nichts zu tun hat, so fand man die Wärmeproduktion während des Fiebers wie 110 — 160 : 100; Zahlen

1) E. Grafe (med. Klinik, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**, 209 (1910).

2) F. Rolly (med. Klinik, Leipzig), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 93 (1911).

3) Krehl l. c. S. 483.

von 120 — 130 : 100 dürften als Mittelwerte anzusehen sein[1]). Das sind also sehr geringe Größen, wenn man bedenkt, daß *Rubner* am Hunde lediglich durch Überfütterung mit Eiweiß die Wärmebildung auf 160 : 100 zu erhöhen vermochte, und daß sie bei starken Muskelbewegungen um das Mehrfache wachsen kann«.

Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselvorgänge mit der Temperatur.

Als ein zweites wesentliches Moment muß aber die für chemische Vorgänge jeder Art, sie mögen sich innerhalb oder außerhalb des Organismus vollziehen, geltende Regel namhaft gemacht werden, derzufolge jede Temperaturerhöhung mit einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit einhergeht; und zwar beobachtet man nach *vant' Hoff* bei einer Erhöhung der Temperatur um 10° eine Verdoppelung oder Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit. Diese Reaktionsgeschwindigkeitstemperaturregel (RGT-Regel, wie sie *Kanitz*[2]) nennt) trifft für eine sehr große Zahl biologischer Vorgänge zu. So z. B. ist dieselbe für die Assimilation und Abgabe von Kohlensäure durch Pflanzen, die Sprossung der Hefe, die Zellteilung befruchteter Frosch- und Seeigeleier, die Frequenz der pulsierenden Vakuole von Infusorien, den Herzschlag von Kalt- und Warmblütern, die rhythmischen Bewegungen des Froschösophagus und des Dünndarmes und für die Fortpflanzung des Erregungsvorganges im Nerven nachgewiesen worden[3]). Selbstverständlicherweise gilt die Regel nur bis zu jener Temperaturgrenze (etwa 40°), wo sich die beginnende Eiweißgerinnung noch nicht störend geltend macht.

Die Abhängigkeit des Gaswechsels von der Temperatur ist für Kaltblüter bereits von *Pflüger* erkannt worden. Auch beim Warmblüter, bei dem unter normalen Verhältnissen der Einfluß der Umgebungstemperatur durch regulatorische Vorgänge maskiert wird, tritt ein solcher deutlich zutage, wenn die letzteren durch Rückenmarksdurchschneidung oder Kurarevergiftung teilweise ausgeschaltet werden. Zwar ist, wie schon früher erwähnt, der Erhaltungsumsatz der Tropenbewohner weder größer

1) Vergl. auch: E. Grafe (med. Klinik, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**, 209 (1910).

2) Vergl. A. Kanitz, R. O. Herzog, R. Abegg, Zeitschr. f. Elektrochem. 1905—1907.

3) **Literatur:** K. Spiro, Handb. d. Biochem. **2**[I], 4 (1910).

noch kleiner, als derjenige der Bewohner gemäßigter Zonen[1]), doch bleibt dabei ja auch die Körpertemperatur konstant; dagegen ist bei der Einwirkung heißer Bäder, (auch Heißluft- und Glühlichtbäder), durch welche die Körpertemperatur auf 38—39½° erhöht worden ist, immerhin eine sehr merkliche, zuweilen sogar eine sehr bedeutende Umsatzsteigerung erzielt worden[2]). Bei einem Individuum, das an Ichthyosis (Fischschuppenkrankheit) litt, bei welcher Affektion die Wasserabgabe durch die Schweißdrüsen und damit auch die Wärmeregulation wesentlich beeinträchtigt erscheint, konnte durch den einfachen Aufenthalt in einem gut geheizten Zimmer, trotzdem die Körpertemperatur 39° nie überstieg, eine Umsatzsteigerung bis auf das Doppelte der Norm erzielt werden.

Es erscheint also durchaus plausibel, daß, wenn die Körpertemperatur aus irgend einem Grunde erhöht wird, diese Temperaturerhöhung als solche den Umsatz in die Höhe treibt. *Friedrich Kraus*[3]) spricht sich dahin aus, daß, wenn man von den gefundenen Bruttowerten des Sauerstoffverbrauches fiebernder Menschen den auf grob sichtbare Muskelbewegungen entfallenden Betrag und außerdem noch die Steigerung, welche auf Rechnung der Steigerung der Fieberwärme selbst entfällt, abzieht, ein durchschnittlich nicht sehr bedeutender Nettowert übrigbleibt. Eine Erhöhung der Verbrennungsprozesse kann sicherlich nicht die Ursache des Fiebers sein, ja man wird eine solche nicht einmal den charakteristischen Eigenschaften des Fiebers zuzählen dürfen und wird wohl zu beachten haben, daß angestrengte Muskelarbeit, trotzdem sie den Gaswechsel um

1) Nach Eykmann, Aron u. a.

2) Beobachtungen von W. Winternitz und O. Pospischil, H. Winternitz, H. Salomon, Linser und Schmidt: **Literatur:** A. Löwy l. c. S. 212—214. Nach neuen Versuchen von H. Murschhauser [(Klinik Schloßmann, Düsseldorf), Zeitschr. f. physiol. Chem. **79**, 301 (1912)] braucht eine langdauernde Einwirkung von Außentemperaturen von + 5° einerseits, + 35° andererseits keine wesentliche Änderung des Stoffwechsels zu bewirken, vorausgesetzt, daß sich die Körpertemperatur dabei nicht ändert. Vergl. auch: J. Ignatius, L. Lund und O. Wärri, (Helsingfors), Skandin. Arch. **20**, 226 (1908).

3) Fr. Kraus l. c. S. 628.

ein Mehrfaches erhöht, die Eigenwärme des gesunden Körpers normal läßt.

Sparsamkeit des chronisch-fiebernden Organismus.

Es wäre übrigens gänzlich verfehlt, anzunehmen, daß der fiebernde Organismus mit seinem Materiale etwa besonders verschwenderisch umgeht. Gerade das Gegenteil davon scheint in Wirklichkeit der Fall zu sein. Wenigstens hat *C. von Noorden* beim Spätstadium sehr langsam ausklingender Fälle von Typhus sowie bei der Lungenphthise mehrfach die Beobachtung gemacht, daß die Körperzellen chronisch fiebernder Menschen mit einem Verbrauche von 20—25 Kalorien pro Kilo Körpergewicht recht sparsam zu arbeiten vermögen. Es wird so verständlich, wieso chronisch Fiebernde, nachdem sie anfangs stark an Körpergewicht abgenommen haben, späterhin, trotz auffallend geringer Nahrungsaufnahme, auf lange Zeit hinaus ihr Körpergewicht annähernd konstant erhalten können[1]). Ich möchte anschließend erwähnen, daß *Montuori*[2]), der das Blut eines künstlich überhitzten Hundes einem anderen Hunde in die Jugularis transfundiert hatte, beobachtet zu haben glaubt, daß dasselbe Substanzen enthalte, welche die Wärmebildung im normalen Organismus herabdrücken. Allerdings lassen sich gegen diese Art von Versuchen mancherlei Einwendungen erheben.

Respiratorischer Quotient.

Über das Verhalten des respiratorischen Quotienten im Fieber gehen die Ansichten der Autoren etwas auseinander, indem manche derselben der Meinung sind, er sei nicht niedriger als in der Norm[3]), während andere eine Erniedrigung annehmen[4]); unter 0,7 scheint derselbe aber kaum herunterzugehen[5]). Man ist wohl berechtigt, den Fieberstoffwechsel dem Hungerstoffwechsel an die Seite zu stellen, bei dem sich (nach *Zuntz*) auch der Quotient auf niedere Werte einstellt; bestreitet doch in beiden

1) Vergl. Fr. Kraus l. c. S. 629.

2) A. Montuori, Ricerche biotermiche, Giannini, Napoli 1904, refer. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 285 (1905).

3) Vergl. Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 93 (1911) und frühere Arbeiten.

4) P. F. Richter l. c. 109—111.

5) E. Grafe (med. Klinik, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**, 209 (1910).

Fällen der Organismus seinen Energiebedarf auf die Dauer hauptsächlich auf Kosten des Vorratsfettes.

Reduktionsvermögen der Gewebe.

Daß von Versuchen, das Reduktionsvermögen der Gewebe fiebernder Individuen nach der Entfärbung von Methylenblau u. dgl. zu bewerten, wenig zu erwarten ist, ergibt sich schon aus dem, was ich Ihnen bei früherer Gelegenheit über das Wesen derartiger Vorgänge mitgeteilt habe. Auch hat ein Autor[1]) bei künstlichem Fieber ein gesteigertes, ein anderer[2]) aber ein vermindertes Reduktionsvermögen beobachtet. Ich halte die ganze Fragestellung für eine wenig glückliche, die nur zu Scheinergebnissen führt und über die vitalen Vorgänge keine Aufschlüsse zu geben vermag.

Verminderte Wärmeabgabe.

Krehl und *Soetbeer*[3]) fanden, daß bei Fröschen, die sie mit pathogenen Mikroorganismen geimpft hatten, die Wärmeproduktion mit dem Fieber wuchs; sie nehmen an, »daß bei Tieren, bei welchen der Einfluß des Nervensystems auf die Wärmeproduktion im Muskel sicher ausgeschlossen ist, unter dem Einflusse der Infektion eine erhebliche Steigerung der Wärmeproduktion eintritt«. Man wird also annehmen müssen, daß unter Umständen beim Fieber die Wärmeproduktion immerhin gesteigert sein kann. Doch ist auch *Krehl* auf Grund seiner ausgedehnten, gemeinsam mit *Matthes* ausgeführten, Untersuchungen[4]) zu der Anschauung gelangt, daß, gleichviel, ob die Oxydationen im Organismus beim Fieber gesteigert sein mögen oder nicht, der vornehmliche Grund der Temperatursteigerung nicht in einer vermehrten Wärmebildung, sondern in einer verminderten Wärmeabgabe gelegen ist.

Die modernen Forschungsergebnisse leiten uns also zu demselben Ergebnisse hin, zu dem seinerzeit *Traube* auf Grund seiner berühmten Untersuchungen gelangt ist, indem er die wesentliche Ursache des Fiebers nicht in der vermehrten Wärmebildung, sondern in einer Störung der Wärmeabgabe erblickt hat. Er bezog das Fieber auf eine krampfhafte Zusammenziehung peripherer Gefäße, welche die normale Wärmeabgabe an der

1) C. A. Herter, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 457 (1904).
2) V. Schläpfer, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 181 (1911).
3) L. Krehl und F. Soetbeer, Arch. f. exper. Pathol. **40**, 275 (1897).
4) L. Krehl und M. Matthes, Arch. f. exper. Pathol. **38**, 284 (1897).

Körperoberfläche verhindert. Es sei daran erinnert, daß, wenn ein gesunder Mensch in ein kaltes Bad steigt, eine Kontraktion der peripheren Arterien einen vorübergehenden Anstieg der Körpertemperatur zur Folge haben kann; nach Verlassen des Bades strömt dann das Blut wieder in reichem Maße nach der Oberfläche und die Haut rötet sich. Im Schüttelfroste erscheint die Haut infolge Kontraktion der Gefäße blutleer und es wird infolge starker Reizung der kälteempfindenden Nervenendigungen in der Haut die Wärmeproduktion in den Muskeln reflektorisch erhöht. Eine Herabsetzung des Kältereizes durch warmes Einhüllen des Körpers wird auch die Wärmeproduktion herabsetzen können[1]).

Eiweißzerfall.

Wenn wir nunmehr in der Betrachtung der Stoffwechselvorgänge beim Fieber fortschreiten, gelangen wir zunächst zum Probleme des febrilen Eiweißzerfalles[2]).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Fieber mit einem hochgradigen Eiweißzerfalle, der sich in einer vermehrten Harnstoffausscheidung kundgibt, einhergehen kann. Häufig tritt dieselbe erst zu einem Zeitpunkte in Erscheinung, wo das Fieber bereits abgefallen ist. So hat z. B. *Naunyn* bei einem Falle von Typhus exanthematicus am 10. Fiebertage eine Harnstoffausscheidung von nur 10 g, am 14. Tage dagegen bei bereits normaler Temperatur eine solche von 90 g beobachtet. Es ist nicht ganz leicht, eine derartige »epikritische Stickstoffausscheidung« richtig zu deuten. Daß die Ausscheidung des fertig gebildeten Harnstoffes verzögert sei, ist nicht anzunehmen; *Naunyn* hat sich davon überzeugt, daß von einer Harnstoffanhäufung in den Organen fiebernder Individuen keine Rede ist, und daß auch der fiebernde Organismus den sehr harnfähigen Harnstoff, wenn er künstlich in Zirkulation gebracht wird, mit Leichtigkeit auszuscheiden vermag. Viel plausibler erscheint es dagegen, daß die

1) Vergl. Gr. Lusk, l. c. S. 288—292.

2) **Literatur über den Eiweißumsatz im Fieber:** C. Speck, Ergebn. d. Physiol. **2** II, 27—30 (1903). F. Kraus, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 590—610 (1906). L. Krehl, Pathologische Physiologie, V. Aufl. 491—495 (1907). Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, 285—288, 294—302 (1910). P. F. Richter, Handb. d. Biochem. **4** I, 112—119 (1910).

fieberhafte Erkrankung zu einer Degeneration von Organteilen zu führen vermag, (wie eine solche ja in der parenchymatösen Degeneration der drüsigen Organe und wachsigen Entartung der Muskeln morphologisch zum Ausdrucke kommt), und daß eine allmähliche Elimination von unbrauchbar gewordenen Gewebsbestandteilen die epikritische Stickstoffausscheidung verschuldet. Der Eiweißzerfall bei fieberhaften Erkrankungen kann unter Umständen eine ganz exorbitante Höhe erreichen. So ist z. B. nach *Friedrich Kraus*[1]) bei der Pneumonie eine Mehrausscheidung von Stickstoff, welche einem halben Kilo Muskelfleisch pro Tag entspricht, nichts ganz Ungewöhnliches. *Friedrich Müller* hat über einen Fall von Bauchtyphus berichtet, bei dem der Patient im Laufe einer Woche soviel Stickstoff verlor, als einem Zerfalle von 360 g Muskeln pro Tag entspricht.

Es fragt sich nun, wie dieser vermehrte Eiweißzerfall zu deuten sei. Der naheliegende Gedanke, daß die Hyperthermie als solche den Eiweißzerfall ausschließlich verursacht, muß zurückgewiesen werden. *Naunyn* vermochte Kaninchen zwei Wochen lang künstlich derart zu überhitzen, daß ihre Körpertemperatur durchschnittlich mehr als 41° betrug und dennoch war in ihren Organen von parenchymatöser oder fettiger Degeneration nichts zu bemerken. Beim Menschen verhält sich nach *Linser* und *Schmidt* die Sache bei künstlicher Erhitzung so, daß, solange die Temperatur unter 39° bleibt, von einer vermehrten Stickstoffausscheidung nichts zu bemerken ist, daß eine solche aber in Erscheinung tritt, sobald die Temperatur 40° übersteigt. Dagegen steht der Eiweißzerfall zu der Höhe des Fiebers sicherlich in gar keinem bestimmten Verhältnisse. Schon *Senator* hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn man bei Malaria die Temperatur durch Chinin künstlich niedrig hält, der Eiweißzerfall nicht vermindert sein muß. *Deucher* sah umgekehrt, daß beim Typhus verschiedene Antipyretica den Stickstoffverlust unabhängig von der Temperaturerniedrigung herabzusetzen vermochten[2]). Bei der Sepsis kann trotz niedrigen Fiebers ein hochgradiger Eiweißzerfall bemerkbar werden. Die

1) l. c. S. 596.

2) P. Deucher (Klinik Sahli, Bern), Zeitschr. f. klin. Med. **57**, 429 (1905).

Hyperthermie allein kann also die Mehrausscheidung von Stickstoff im Fieber sicherlich nicht erklären.

Ebensowenig kann natürlich die Resorption entzündlicher Exsudate eine ausreichende Erklärung abgeben.

Ein sehr wesentlicher Faktor ist sicherlich der bei infektiösen Erkrankungen sich vollziehende toxogene Eiweißzerfall, der mit einer Schädigung von Gewebszellen durch Krankheitsgifte zusammenhängt. Doch wird auch diese Erklärung nicht für alle Fälle genügen; so z. B. versagt sie beim Eiweißzerfalle, der mit dem Wärmestiche (Einstich in das Corpus striatum) einhergeht.

Daß man einen vermehrten Eiweißzerfall nicht, wie dies mitunter geschehen ist, mit einer Oxydationsvermehrung zusammenwerfen darf, liegt auf der Hand. Kann doch auch eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge infolge Sauerstoffmangels zu einem vermehrten Eiweißzerfalle führen.

Unterdrückung des febrilen Eiweißzerfalles durch kohlehydratreiche Ernährung.

Manche Autoren haben beim febrilen Eiweißzerfalle die Inanition in den Vordergrund rücken wollen. So fand *F. Voit*, daß sich der Eiweißzerfall nach Überhitzung durch reichliche Zufuhr stickstofffreier Nahrung stark herunterdrücken läßt und *May* konnte durch Einspritzung von Zuckerlösungen die Stickstoffausscheidung bei Fiebertieren noch stärker vermindern, als bei Hungertieren. *v. Leyden* und *Klemperer*[1]) haben den Versuch gemacht, den Gewebszerfall fiebernder Menschen durch reichliche Ernährung zu beseitigen und darauf hingewiesen, daß zwei Liter Milch mit einem Zusatze von 10% Milchzucker bei einem Kaloriengehalte von mehr als 2000 den täglichen Nahrungsbedarf eines bettlägerigen Menschen annähernd zu decken vermögen. *Schaffer*[2]) vermochte einen Typhuskranken durch eine eiweißarme, aber kohlehydratreiche (aus Milch, Milchzucker, Rahm, Eiern und Arrowroot bestehende) Kost annähernd im Stickstoffgleichgewichte zu halten. Versuche ähnlicher Art sind kürzlich auf der Heidelberger medizinischen Klinik von *Grafe*[3]) ausgeführt wor-

1) v. Leyden und Klemperer, v. Leydens Handb. d. Ernährung **2**, 345 (1904).

2) P. A. Schaffer (Cornell med. College, New York), Journ. of the Americ. Med. Assoc. **51**, 974 (1908).

3) E. Grafe (med. Klin., Heidelberg), Vortr. auf d. Karlsruher Naturforscher-Vers. 1911, ref. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **13**, Nr. 932.

den, der mit einer Nahrungszufuhr von 50 Kalorien pro Kilo bei fiebernden Menschen annäherndes Stickstoffgleichgewicht erzielt hat, daher die Annahme eines toxogenen Eiweißzerfalles für überflüssig erachtet. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß man den febrilen Eiweißzerfall durch zweckmäßig gewählte Nahrungszufuhr wesentlich einzuschränken vermag.

Man dürfte der Wahrheit vielleicht am nächsten kommen, wenn man annimmt, daß der Eiweißzerfall im Fieber durch ein Zusammenwirken der verschiedenen vorerwähnten Faktoren verursacht ist, von denen der eine oder der andere je nach Umständen mehr in den Vordergrund rücken kann.

Ausscheidung N-haltiger Stoffwechselendprodukte.

Angesichts des weitgehenden Eiweißzerfalles, der sich im Fieber vollziehen kann, ist es nicht verwunderlich, daß auch die Ausscheidung stickstoffhaltiger Endprodukte des Stoffwechsels gewisse Anomalien aufweisen kann[1]). Nach dem, was ich Ihnen bei früheren Gelegenheiten über den »endogenen« Zellstoffwechsel mitgeteilt habe, ist es sehr begreiflich, daß man unter Umständen im Fieber im Zusammenhange mit dem vermehrten Eiweißzerfalle eine merkliche Vermehrung in der Ausscheidung der Harnsäure, sowie des Kreatinins (bzw. der Summe von Kreatin + Kreatinin)[2]) wahrgenommen hat, und daß man zuweilen gewisse Schlackenstoffe des Eiweißstoffwechsels, (also Produkte einer unvollständigen Eiweißzersetzung), in vermehrter Menge im Harne auftreten sah. Das von *Krehl* und *Mathes* beobachtete häufige Auftreten von Albumosen im Harne fiebernder Individuen ist ebenso hierher zu zählen, wie die vieldiskutierte Verschiebung der Relation des Kohlenstoffes zum Stickstoffe im Harne[3]). Man wird schwerlich fehlgehen, wenn man annimmt, daß bei der letzteren die Oxyproteinsäuren wesentlich beteiligt sind, also hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, welche jedoch nicht mehr die typischen Eiweißreaktionen geben. Die Unsicherheit auf diesem Gebiete rührt vor allem davon her, daß wir leider zur Zeit über keine exakte Methode

1) Vergl. die **Literatur**: P. F. Richter l. c. S. 119—123.

2) Vergl. auch: V. C. Myers und G. O. Volovič, Amer. Journ. of Physiol. **29**, Proc. Amer. Physiol. Soc. XVIII (1912).

3) Angaben von A. Löwy, Scholz, May, Rolly, Magnus-Alsleben u. a.

zur Bestimmung der Oxyproteinsäuren im Harne verfügen. Im Zusammenhange damit erscheint auch die Diazoreaktion im Harne Fiebernder in einem neuen Lichte. (Man findet dieselbe namentlich regelmäßig bei Typhus abdominalis und exanthematicus, bei vorgeschrittener Phthise, Masern, sowie bei Puerperalfieber und septischen Prozessen verschiedener Art, bei schweren Fällen von Pneumonie, Scharlach und Erysipel)[1]). Man hat gegenwärtig allen Grund, anzunehmen (s. o. S. 139), daß die Diazoreaktion an eine der Oxyproteinsäuren geknüpft ist und zwar an eine solche, welche einem darin enthaltenen zyklischen, aus dem Eiweißmoleküle stammenden Komplexe, (anscheinend dem Histidin), ihren chromogenen Charakter verdankt und welche als die Muttersubstanz des normalen gelben Harnfarbstoffes, des Urochroms, gelten darf.

Azidose und Fettzerfall.

Man findet zuweilen bei Untersuchung des Harnes Fiebernder die Menge des Ammoniaks im Verhältnisse zum Harnstoffe etwas vermehrt. Es ist dies der Ausdruck einer Azidose mäßigen Grades, auf die man zuerst durch *v. Jaksch* aufmerksam geworden ist und die man später vielfach studiert hat[2]). Dieselbe erreicht bei weitem nicht jene Grade, wie etwa beim Diabetes; auch läßt sich im Blute, wie *P. Fränkel* im Laboratorium von *Friedrich Kraus* mit Hülfe der Methode der elektrischen Konzentrationsketten festgestellt hat, nicht etwa eine Verschiebung der H-Ionenazidität festzustellen; verfügt doch der Organismus über Mittel, so lange die Säureüberflutung nicht allzu hohe Grade erreicht, seine Säfte neutral zu erhalten. Nach dem heutigen Stande des Wissens werden wir die vermehrte Bildung der Azetonkörper (β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton) im Fieber auf einen gesteigerten Fettzerfall beziehen, der ja durch die Abmagerung nach längerem Fieber so anschaulich gemacht wird, daß jeder weitere Beweis für einen solchen überflüssig erscheint. Wenn z. B. *Blumenthal* bei Streptokokkeninfektionen eine hochgradigere Azetonurie bemerkt hat, als bei anderen fieberhaften Krankheiten oder wenn *Bottazzi* bei der Diphterie die Kurve der

1) Vergl. Fr. Kraus l. c. S. 660—662.

2) Vergl. die **Literatur**: Fr. Kraus l. c. S. 656—660 (1906); P. F. Richter l. c. S. 123—125, 133—136 (1910).

Azetonkörper unter dem Einflusse des Heilserums absinken sah, so wird man dies, wie ich glaube, mit Variationen der Intensität des Fettzerfalles in Zusammenhang bringen dürfen.

Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber.

Eine große Zahl von Untersuchungen hat die Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber zum Gegenstande gehabt. Wenngleich die Untersuchungen über den Blutzuckergehalt unterkühlter, überhitzter und fiebernder Tiere, soweit ich sehe, keine einfache Deutung zulassen[1]), hat man nicht den mindesten Grund, daran zu zweifeln, daß die Kohlehydratzersetzung in den Organen und insbesondere auch in der Leber bei den Vorgängen der Wärmebildung im Organismus sehr wesentlich beteiligt ist und (wie u. a. aus *Cavazzani*s Beobachtungen hervorgeht) regulatorischen Einflüssen von Seiten des Nervensystems unterliegt. Es wird dies in sehr anschaulicher Weise durch Beobachtungen von *Dubois*, sowie von *E. Weinland*[2]) illustriert, denenzufolge bei dem aus dem Winterschlafe erwachenden Murmeltiere der Glykogenvorrat innerhalb weniger Stunden auf die Hälfte absinkt, während gleichzeitig die Temperatur ansteigt. *Hirsch* und *Rolly* haben gemeint, daß zwar nicht das infektiöse Fieber, wohl aber die Wärmestichhyperthermie bei glykogenfreien Tieren ausbleibt. Da es sich aber inzwischen durch die Untersuchungen von *Senator* und *P. F. Richter* herausgestellt hat, daß auch bei Tieren, die durch Kombination von Hunger und Strychninvergiftung praktisch glykogenfrei gemacht worden waren, der Wärmestich, wenn auch im abgeschwächten Maße, wirksam bleibt, kann ich es mir ersparen, auf die Deutungen, die den ersterwähnten Versuchen zuteile geworden sind, einzugehen. Sicherlich ist keine Form von Hyperthermie an eine größere Glykogenanhäufung in den Organen unbedingt gebunden[3]).

1) G. Embden, H. Lüthje und E. Liefmann, Hofmeisters Beitr. **10**, 265 (1907). H. Senator, Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 253 (1908). R. Lépine, und Boulud, C. R. Soc. de Biol. **69**, 379 (1910). A. Hollinger (Klin. Lüthje, Frankfurt a. M.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 217 (1908).

2) E. Weinland und M. Riehl (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **50**, 75 (1908).

3) **Literatur über die Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber:** Fr. Kraus l. c. S. 630—634 (1906). A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. 4^{I}, 363—364 (1909). I. Wohlgemuth, ibid. 3^{I}, 173—174 (1910). P. F. Richter, ibid. 4^{II}, 125—128 (1910).

Man hat fleißig nach einer charakteristischen Blutveränderung im Fieber gefahndet. Dabei sind, soviel ich sehe, zwei Dinge zu Tage getreten: eine Vermehrung des Globulins und eine solche des Fibrinogens im Verhältnis zu den anderen Eiweißkörpern des Blutes (vergl. Bd. I, S. 194 und 244). Die von einer Reihe von Autoren[1]) beobachtete Globulinvermehrung ist eine Eigentümlichkeit von Inanitionszuständen verschiedener Art, während die Fibrinogenvermehrung nach *Th. Pfeiffer* besonders bei solchen Infektionen in Erscheinung zu treten pflegt, welche durch Pneumokokken und Streptokokken hervorgerufen sind. Sie scheint nach *P. Th. Müller* mit einer Fibrinogenanreicherung lymphadenoider Gewebe, insbesondere des Knochenmarkes, Hand in Hand zu gehen. Es liegt sicherlich nahe, daran zu denken, daß die »Hyperinose« oder Vermehrung des Fibrinogengehaltes des Blutes, welche die »Crusta phlogistica«, (jenes schon den alten Ärzten so wohl bekannte Gerinnungsphänomen), hervorruft, mit einer gesteigerten Fibrinogenproduktion im Knochenmarke zusammenhängen könnte.

Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas.

Seit den Untersuchungen *Leydens* hat die Annahme einer Wasserretention im Fieber in der Pathologie dieses letzteren eine große Rolle gespielt. Nun ist ja eine derartige Wasserretention sicherlich nichts, was für das Fieber wirklich charakteristisch ist. Haben doch z. B. *Schwenkenbecher* und *Inagaki*[2]) auf der *Krehl*schen Klinik festgestellt, daß bei Typhuskranken der Wasserverlust die durchschnittliche Einnahme übertreffen kann. Immerhin scheint aber doch bei vielen Infektionskrankheiten eine gewisse Tendenz zur Wasserretention zu bestehen. Untersuchungen, welche in *Rudolf Gottlieb*s Laboratorium über die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß bei intravenöser Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung bei Hunden alle Weichteile an Wasser zunehmen und zwar in höherem Grade, als das Blut. Die größte Bedeutung als Wasserdepots muß den Muskeln zuerkannt werden; dieselben nehmen etwa

Wasserökonomie im Fieber.

1) Joachim, Langstein und Mayer, Moll, Cavazzuoli; **Literatur:** F. Kraus l. c. S. 611—613 und P. F. Richter l. c. S. 137.

2) Schwenkenbecher und Inagaki (med. Klinik v. Krehl, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **54**, 168 (1906).

$^2/_3$ des in den Geweben deponierten Wassers auf; d. i. mehr, als ihrer prozentischen Menge im Körper entspricht. Etwa $^1/_6$ des aufgenommenen Wassers findet sich in der Haut und nur wenig davon in den Eingeweiden[1]). Jedenfalls wird man also etwa im Fieber retiniertes Wasser nicht im Blute, sondern in den Geweben zu suchen haben. *Schwenkenbecher* und *Inagaki*[2]) fanden bei ihren Untersuchungen über den Wassergehalt der Gewebe von an fieberhaften Affektionen gestorbenen Individuen den Wassergehalt der Gewebe im Verhältnisse zu ihrer Trockensubstanz relativ vermehrt. »Warum nun diese relative Wasserbereicherung des Körpers«, sagt *Krehl*[3]), »nicht wieder ausgeglichen wird, während doch sonst selbst eine reichliche Flüssigkeitszufuhr (3—4 Liter und mehr) ohne weiteres wieder eliminiert wird, das läßt sich vorderhand nicht sagen. Nur so viel ist zu vermuten, daß die Wasservermehrung vorwiegend die Organzellen betrifft und das überschüssige Wasser gar nicht in die Lymphe und den Blutkreislauf eintritt. Es nimmt also unter dem Einflusse mancher Infektionskrankheiten das Imbibitionsvermögen der Zellen zu«. Dieses Moment scheint nun allerdings bedeutsamer zu sein, als andere Faktoren, welche für die Wasserretention etwa verantwortlich gemacht worden sind, wie z. B. eine verminderte oder zum mindesten nicht vermehrte Wasserabgabe durch die Haut[4]), (wenngleich wir wissen, daß beim Fieberabfalle die Schweißsekretion proportional der Temperaturabnahme vermehrt zu sein pflegt)[5]). Auch sprechen weder die Versuche von *Stähelin* am

1) W. Engels (Labor. R. Gottlieb, Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **51**, 346 (1904).

2) Schwenkenbecher und Inagaki (Med. Klin. v. Krehl, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **55**, 203 (1906).

3) L. Krehl, Pathol. Physiologie, V. Aufl. 509 (1907).

4) Vergl. G. Lang (Med. Klinik, Tübingen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 343 (1903).

5) Schwenkenbecher und Inagaki (Med. Klin. v. Krehl, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **53**, 365 (1905). Die Wasserdampfabgabe durch die Haut steht im allgemeinen in nahezu geradem Verhältnisse zur Temperatur und zum Sättigungsdefizit der Atmosphäre und wird schon durch mäßige Muskelarbeit gesteigert. Vergl. A. J. Kalmann (Labor. Zoth, Graz), Pflügers Arch. **112**, 561 (1906). E. Heilner (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. **49**, 373 (1907).

fiebernden Tiere, noch aber diejenigen von *Carpenter* und *Benedikt* am Menschen für eine Unterdrückung der Wasserabgabe durch die Haut[1]). Ebensowenig überzeugend wirkt der Erklärungsversuch, demzufolge das Fieber zu einer Kochsalzretention (s. u.) infolge mangelhafter Nierenfunktion und diese ihrerseits zu einer Wasserretention führen soll.

Quellung des Zellprotoplasmas.

Es scheint mir nun, daß das wichtigste Moment, das hier in Betracht kommen dürfte, bisher ganz übersehen worden ist: ich meine eine vermehrte Säuerung der Gewebe infolge Anhäufung von β-Oxybuttersäure, von der schon früher (s. o. S. 432) die Rede war. Vielleicht kommt auch eine Milchsäureanhäufung in Betracht. Nach dem, was wir über die Beziehungen der Säurebildung in den Geweben zu dem Quellungszustande derselben erfahren haben (Bd. I, S. 255—257), scheint es mir nun in der Tat sehr naheliegend zu sein, daß eine vermehrte Wasserbindung in den Geweben Fiebernder in erster Linie auf diese Ursache zurückgeführt werden könnte. Wenn daher *Max Herz*[2]) die Hypothese aufgestellt hat, daß eine Quellung des Zellprotoplasmas die Quelle der Fieberwärme sei, so halte ich dies für eine Verwechselung von Ursache und Wirkung: Ich vermute also, daß nicht etwa das Fieber durch eine Protoplasmaquellung entsteht, daß vielmehr umgekehrt das Fieber auf dem Wege der Säureanhäufung in den Geweben unter Umständen eine vermehrte Quellung derselben herbeiführen kann.

Chlorretention.

Im Zusammenhange mit der Wasserretention im Organismus Fiebernder müssen wir auch der Chlorretention gedenken. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß man auf der Höhe mancher fieberhafter Erkrankungen, (so insbesondere der Pneumonie, des Typhus und des Scharlachs, nicht aber des Malariaanfalles), den Harn auffallend arm an Chloriden findet[3]). Auch bei fiebernden Tuberkulosen sieht man regelmäßig mit der Tem-

1) Vergl. die **Literatur**: Fr. Kraus l. c. S. 635—638 und P. F. Richter l. c. S. 130—131.

2) M. Herz, Wärme und Fieber, Wien 1893, S. 91.

3) **Literatur über Chlorretention im Fieber**: Fr. Kraus l. c. S. 662—663; P. F. Richter l. c. S. 128—130.

peratursteigerung die Kochsalzausscheidung fallen, ohne daß sich gleichzeitig eine Konzentrationsänderung des Urins bemerkbar machen müßte[1]); ebenso wurde bei künstlichem, durch Heuinfus oder durch Trypanosomen verursachtem Fieber ähnliches beobachtet[2]). Man hat diese Erscheinung in verschiedenster Weise deuten wollen: so z. B. als Folge von Salzhunger infolge Unterernährung, von Chlorretention in degenerierten Geweben oder im zirkulierenden Eiweiß, als Ausgleich für den durch eine angebliche Mehrausscheidung von Phosphorsäure herabgeminderten osmotischen Druck des Blutes u. dgl. m. Ich für meine Person bin, (in Übereinstimmung mit *v. Hoeßlin*), der Meinung, daß alle derartigen Erklärungsversuche unzutreffend sind, und daß es sich einfach um eine durch geänderte Zirkulationsverhältnisse verursachte Störung der Nierenfunktion handelt; und zwar bin ich auf Grund von Beobachtungen über reflektorische Beeinflussung der Nierentätigkeit, die ich gemeinsam mit *C. Schwarz* ausgeführt habe (Bd. I, S. 382) zu dieser Ansicht gelangt. Da wir gesehen haben, daß ein künstlich durch Injektion von Pankreasgewebe, Terpentinöl oder Aleuronat hervorgerufener peritonealer Reizzustand die Tätigkeit der Niere derart zu beeinflussen vermag, daß die Menge der gelösten Bestandteile, insbesondere auch des Kochsalzes, unabhängig von der Wasserausscheidung in höchst auffälliger Weise abnimmt, nehme ich an, daß eine durch den fieberhaften Zustand hervorgerufene Zirkulationsstörung wahrscheinlich im gleichen Sinne zu wirken vermag.

Wie Sie aus dem bisher Mitgeteilten ersehen können, ist die Hoffnung, durch Erforschung der Stoffwechselvorgänge dem Wesen des Fiebers näher zu kommen, bisher nicht in Erfüllung gegangen und wir müssen daher jetzt wieder zum Ausgangspunkte unserer Betrachtungen zurückkehren und, an *Traube*s früher erwähnten Gedankengang anknüpfend, die Erklärung für das Fieber in einer Störung der Wärmeregulierung suchen.

Ich kann nicht daran denken, hier die ganze Physiologie

1) N. Meyerowitsch, Inaug.-Diss. Zürich 1911, ref. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1911**, Nr. 1918.

2) v. Hößlin, Zeitschr. f. Biol. **53**, 25 (1909).

und Pathologie des Wärmehaushaltes[1]) vor Ihnen zu entwickeln, muß mich vielmehr damit begnügen, einige der wesentlichsten Momente hervorzuheben.

Chemische und physikalische Wärmeregulierung.

Man muß nach *Rubner*s umfassenden Untersuchungen zwischen chemischer und physikalischer Wärmeregulierung unterscheiden. Während zur Erwärmung des Körpers bei sinkender Außentemperatur vorwiegend der erstere Mechanismus in einer Steigerung der im Körper vor sich gehenden Verbrennungen in Erscheinung tritt, erfolgt bei erhöhter Außentemperatur eine Steigerung der Wärmeabgabe auf physikalischem Wege, wobei außer der Wasserverdunstung durch Haut und Lungen auch die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung sowie durch Erwärmung der eingeatmeten Luft und der zugeführten Nahrung in Betracht kommt[2]). Nach *Rubner*s Versuchen wird die Grenze zwischen chemischer und physikalischer Regulierung durch den Ernährungszustand in dem Sinne verschoben, daß bei einem schlecht genährten Individuum die physikalische Wärmeabgabe erst bei höherer Temperatur einsetzt als bei einem gut genährten, was ja übrigens mit den Erfahrungen des täglichen Lebens übereinstimmt[3]).

Bedeutung des Nervensystems für die Wärmeregulierung.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Nervensystem einen wesentlichen Einfluß auf die Wärmeregulierungsvorgänge ausübt. Es ergibt sich dies schon aus der bereits *Pflüger* wohlbekannten Tatsache, daß bei Warmblütern mit durchschnittenem Halsmarke die Wärmeregulierung so gut wie aufgehoben erscheint, derart, daß sich dieselben den Veränderungen der Außentemperatur gegenüber gewissermaßen wie Wechselwarme verhalten. Auch scheint es, daß man solche Tiere durch infektiöses Material kaum

1) **Literatur über die Vorgänge der Wärmeregulierung:** O. Löwy, Ergebn. d. Physiol. III, 339—354 (1904). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 593—606 (1905). Fr. Kraus, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. **1**, 639—655 (1906). L. Krehl, Pathol. Physiologie, V. Aufl. 472—489, 502—566 (1907). O. Cohnheim, Physiol. d. Verdauung und Ernährung 408—412 (1908). Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, II. Aufl. 71—80 (1910). P. F. Richter, Handb. d. Biochem. 4^{II}, 137—140 (1910). E. Cavazzani, Arch. di Fisiol. **8**, 313, 523; ref. Jahresber. f. Tierchem. **40**, 520 (1910).

2) Vergl. Graham Lusk l. c. S. 76.

3) Vergl. O. Cohnheim l. c. S. 412—413.

zum fiebern bringen kann. Eine ziemlich weitgehende Insuffizienz der Wärmeregulierung ist auch unter dem Einflusse tiefer Narkose bemerkt worden. Sehr interessant sind die von vielen Pathologen beobachteten und von *Naunyn* und *Quincke* experimentell studierten exzessiven Temperatursteigerungen nach Verletzungen des Halsmarkes, wie sie namentlich bei Frakturen von Halswirbeln bemerkt werden und bei denen zuweilen Temperaturen von 42—44° vorkommen; man führt dieselben auf ein Zusammentreffen aufgehobener Wärmeregulierung, verminderter Wärmeabgabe und verstärkter Wärmeproduktion in den Muskeln zurück[1]).

Man hat nach Verletzung zahlreicher Hirnstellen Temperatursteigerungen beobachtet; der weitaus konstanteste dieser Befunde ist aber der sogenannte »Wärmestich«. Während Einstiche in das Vorderhirn die Körpertemperatur nicht wesentlich beeinflussen, wurden nach Verletzung des Corpus striatum enorme und langdauernde Temperatursteigerungen erzielt. Da auch elektrische Reizung der betreffenden Hirnpartien solche zu verursachen vermag, wird man nicht mit der Annahme fehlgehen, daß die Veränderung der Wärmeregulierung nach dem Wärmestich als ein Reizungssymptom anzusehen ist. Dabei ist es für uns von nebensächlicher Bedeutung, ob man ein besonderes »Wärmezentrum« annehmen will oder ob man mit der Vorstellung auskommt, daß, (wie z. B. *Tigerstedt*[2]) meint), die nervösen Zentren, welche die Muskeln und andere wärmebildende Organe beherrschen, sowie diejenigen, welche die Hautgefäße, die Schweißdrüsen und die Atembewegungen innervieren, in einer der Wärmeregulierung entsprechenden Weise reagieren. Nach den Arbeiten *Stefani*s und seiner Schüler soll der Vagus bei der Wärmeregulierung eine wichtige Rolle spielen.

Einstellung der Wärmeregulierung auf ein höheres Niveau.

P. F. Richter hat einen fundamentalen Gegensatz zwischen Wärmestichhyperthermie und infektiösem Fieber konstruieren wollen, da er der Meinung war, daß bei ersterer, nicht aber bei letzterem, die Fähigkeit der Wärmeregulierung verloren gegangen sei. Doch hat diese Anschauung von anderer Seite her

1) L. Krehl l. c. S. 476—477.
2) Tigerstedt l. c. S. 602.

keine Bestätigung erfahren. Offenbar ist die Fähigkeit der Wärmeregulierung bis zu einem gewissen Grade bei jeder Art von Hyperthermie erhalten. *Liebermeister* hat die Anschauung vertreten, das Charakteristische für die Wärmeregulierung im Fieber sei die »Einstellung auf ein höheres Niveau«, derart also, daß die Wärmeregulierung zwar erhalten sei, die Einstellung aber nicht auf 37°, sondern auf eine höhere Temperatur erfolge. Diese Anschauung ist von vielen Autoren, so von *Filehne*, *Stern*, *Krehl* und *Gottlieb* angenommen worden. Auch *Friedrich Kraus* bezieht das Fieber auf »einen Reizzustand des zentralen Regulierapparates, in welchem sich derselbe verhält etwa wie eine Harfe, in der durch Pedaltritte eine Modulation in eine andere Tonart ausgeführt wird; mit strenger Beibehaltung aller Tonverhältnisse wird das Tonstück aus der einen in die andere Tonart transponiert«[1]). Nach *Schwenkenbecher* wird beim Fiebernden wie beim Gesunden eine Erhöhung der Wärmebildung durch eine Erhöhung der Wärmeabgabe wettgemacht[2]).

Damit ist aber nicht gesagt, daß der wärmeregulierende Apparat im Fieber ebenso leistungsfähig sei, wie in der Norm. Die ärztliche Erfahrung lehrt vielmehr, daß die Temperatur Fiebernder viel labiler ist, als diejenige Gesunder, und daß sich die ersteren z. B. durch Wärmeentziehung leichter abkühlen lassen.

Man darf im allgemeinen sagen, daß die Körpertemperatur des Fieberkranken steigt, weil die Wärmeabgabe hinter der Wärmeproduktion zurückbleibt, trotzdem die Wärmeregulation keineswegs etwa vollständig ausgeschaltet ist. »Der Vorgang der Wärmeregulation« sagt *Krehl*[3]), »darf keineswegs als ein einfacher Vorgang gedacht werden. Unter allen Umständen kommen voneinander gesondert Wirkungen auf die Wärmeproduktion und die Wärmeabgabe zustande. Jeder von beiden Vorgängen arbeitet unter verschiedenen Umständen mit verschiedenen physiologischen Hilfsmitteln: die Wärmeabgabe mit Leitung,

1) Fr. Kraus l. c. S. 644.

2) Schwenkenbecher und Tuteur (med. Klinik, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **57**, 285 (1907).

3) Krehl l. c.

Strahlung und Wasserverdunstung, die Wärmeproduktion durch Zersetzung von Nahrungsmitteln oder Körpersubstanz. Meines Erachtens wird beim Fieber der ganze Komplex dieser Apparate verändert, und zwar sind die Funktionsstörungen in verschiedenen Fällen an den einzelnen Teilen gewiß nicht gleichmäßig. Im großen und ganzen ist die Fähigkeit zu regulieren erhalten. Fast immer oder, — wie ich glaube, — stets ist ein Erregungszustand der Orte da, von denen die Wärmeproduktion gesteigert wird, also eine eigentümliche Verkettung von Störung von Wärmeproduktion und Wärmeabgabe ist vorhanden«.

Gesteigerte Erregbarkeit wärmeregulierender Zentren im Fieber und ihre Herabsetzung durch Antipyretica.

Als die Ursache einer solchen Störung wird man, *R. Gottlieb*s Darstellung entsprechend, einen Zustand pathologisch gesteigerter Erregbarkeit in den wärmeregulierenden Zentren ansehen dürfen. Ob nun diese Erregung durch elektrische oder mechanische Reizung, (wie beim Wärmestich), oder durch toxische Bakterienprodukte erfolgt, käme grundsätzlich auf dasselbe heraus. Höchst bemerkenswert aber ist es, daß die Antipyretica, (wie dies auch *Filehne* angenommen hatte), ihre Wirkung offenbar in erster Linie einer Beruhigung der im Zustande pathologischer Erregung befindlichen wärmeregulierenden Zentren verdanken, und daß die typischen Fiebermittel auch sämtlich »Analgetica« und »Sedativa«, d. h. schwache Narcotica für die sensible Sphäre der Hirnrinde sind, derart, daß z. B. auch kleine Morphiumgaben der Gehirnstichhyperthermie entgegenzuwirken vermögen[1]).

Wir wenden uns nunmehr einer kurzen Betrachtung jener chemischen Agentien zu, welchen die Fähigkeit zukommt, bei der Einführung in den Blutstrom fiebererregend zu wirken.

Pyrogene Eigenschaften von Eiweißstoffen und Eiweißderivaten.

Krehl und *Matthes* waren zunächst geneigt, die Beobachtung, daß viele fieberhafte Krankheiten mit Albumosurie einhergehen, mit der Entstehung des Fiebers bei Infektionskrankheiten in unmittelbaren Zusammenhang zu bringen; sie hielten später aber diesen Standpunkt nicht mehr aufrecht. Die Frage des Albumosen-

1) R. Gottlieb, in H. H. Meyers und R. Gottliebs Experimenteller Pharmakologie 389ff. (1910). Vergl. dort, sowie bei O. Löwi (Ergebn. d. Physiol. **3**, 357—372 (1904) und in Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **2**, 781—797 (1907) eine ausführliche Analyse der Wirkung der Antipyretica, sowie die einschlägige **Literatur.**

gehaltes des Blutes erscheint, wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, noch nicht geklärt; doch kann offenbar auch Albumosurie ohne Fieber bestehen und es liegt wohl nahe, dieselbe auf ein Zusammenfallen des Auftretens abnormaler Eiweißspaltungsprodukte im Blute mit Störungen der Nierentätigkeit zu beziehen[1]).

Amerikanische Autoren behaupten, daß das Fieber ein Resultat parenteraler Eiweißverdauung sei, ohne daß das Eiweiß bakteriellen Ursprunges sein müsse; so könne man bei Kaninchen durch wiederholte subkutane Einspritzungen von Eiereiweiß ein typhusähnliches Fieber erzeugen; der Unterschied zwischen der Wirkung des Eierklars und der Typhusbazillen im Organismus solle nur darin bestehen, daß sich das Eiereiweiß eben nicht vermehren kann[2]). Dagegen kommen *Schittenhelm*, *Weichhardt* und *Hartmann*[3]), welche Tieren Eiereiweiß, Hammelserum, Peptone, Aminosäuren und Bakterienproteine intravenös einverleibt hatten, zu der gerade diametral entgegengesetzten Annahme, daß den tierischen Eiweißkörpern und ihren Spaltungsprodukten bei Beibringung von Mengen, die sich bei den Bakterienproteinen in sehr hohem Maße fiebererregend erweisen, jegliche temperatursteigernde Wirkung abgeht. *E. Nobel* im Laboratorium von *Edwin Faust* vermochte wiederum kürzlich aus durch Hitze abgetöteten Colibazillen sowie aus Kulturen derselben eine abiurete temperatursteigernde Substanz zu gewinnen[4]). Der vielzitierten Behauptung, daß das Fibrinferment fiebererregend wirke, ist durch Untersuchungen aus der Heidelberger medizinischen Klinik der Boden entzogen worden. Dagegen bewirkt der Zerfall von artfremden oder körpereigenen Blutkörperchen in der Blutbahn Fieber; auch bei dem Zerfalle der sehr labilen Blut-

1) Vergl. Fr. Kraus l. c. S. 609—610.

2) V. C. Vaughan und Mitarbeiter (Univ. of Michigan), Journ. of the amer. Med. Assoc. **53**, 629 (1909). Zeitschr. f. Immunitätsforschung **9**, 458 (1911).

3) A. Schittenhelm, W. Weichhardt und F. Hartmann (Erlangen), Zeitschr. f. exper. Pathol. **10**, 448 (1912).

4) E. Nobel (Labor. E. Faust, Würzburg), Arch. f. exper. Pathol. **68**, 371 (1912).

plättchen scheinen pyrogene Stoffe in Freiheit gesetzt zu werden[1]).

Fieber infolge Eindringens korpuskulärer Elemente in die Blutbahn.

Es scheint übrigens, daß auch die einfache Anwesenheit korpuskulärer, körperfremder Teilchen genügen kann, um Fiebertemperaturen zu erzeugen. *Wolfgang Heubner* erhielt nach Einspritzung feinster Paraffinsuspensionen einen regelmäßigen und deutlichen Temperaturanstieg und er weist darauf hin, daß auch beim Malariaanfalle zahlreiche korpuskuläre Elemente gleichzeitig in der Blutbahn auftreten[2]). Das Gießfieber der Messinggießer, ein der Malaria täuschend ähnliches Krankheitsbild, wird, nach Untersuchungen von *K. B. Lehmann*, dadurch hervorgerufen, daß kleinste Teilchen von Zink oder Zinkoxyd in die Lungen gelangen[3]); es mag wohl sein, daß dieselben von den Alveolen aus in das Blut eindringen.

Durch chemisch definierte Substanzen erzeugte Hyperthermien.

Man kennt auch eine Anzahl chemisch definierter Substanzen, welche bei geeigneter Applikationsweise Fieber zu erzeugen imstande sind. Hierher gehören Substanzen der Puringruppe. So fand *Binz*, daß das Koffein in Gaben, die noch nicht zu Starre oder Krämpfen führen, temperatursteigernd wirken kann und zwar bezog er dies auf eine gesteigerte Innervation der Muskulatur. Ebenso war *A. R. Mandel* imstande, bei Affen durch Xanthin, Koffein oder Kaffedekokt Temperatursteigerungen zu erzeugen, weswegen er sich für berechtigt hielt, den beim toxischen Gewebezerfalle freiwerdenden Purinbasen eine wichtige Rolle beim Fieber, (das oft mit einer vermehrten Ausscheidung der Purinkörper einhergeht), zuzuschreiben[4]). Auch das Atropin und Kokain kann unter Umständen eine Temperatursteigerung bewirken[5]), ebenso eine Reihe von Anthrachinonderivaten[6]).

1) H. Freund (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 44 (1912); **106**, 556 (1912).

2) W. Heubner (Göttingen), Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 46.

3) K. B. Lehmann (Würzburg), Verhandl. d. Ges. d. Naturforsch. **78**, 362 (1906).

4) A. R. Mandel (New York), Amer. Journ. of Physiol. **10**, 452 (1904), **20**, 439 (1909).

5) Vergl. O. Löwi, Ergebn. d. Physiol. **3**[I], 355 (1904).

6) J. v. Magyari-Kossa (Budapest), Arch. intern. de Pharmacodyn. **20**, 157 (1910).

Die eklatanteste Wirkung kommt aber, (wie zuerst *Stern* gefunden hat), dem Tetrahydronaphthylamin zu, welches, (nach Untersuchungen aus dem Laboratorium von *H. H. Meyer*), auf das Wärmeregulationszentrum erregend wirkt und Haut-, Muskel- und Nierengefäße in einen Kontraktionszustand versetzt[1]); auch eine erhöhte Muskeltätigkeit scheint beim Temperaturanstiege beteiligt zu sein[2]). Ebenso kann das Adrenalin unter Umständen temperatursteigernd wirken.

Salz- und Zuckerfieber.

Sehr merkwürdig ist schließlich das neuerdings viel studierte, aber dennoch unaufgeklärte »Salz- und Zuckerfieber«, d. i. eine Temperatursteigerung, welche bei Tieren und Menschen (besonders bei Säuglingen, jedoch auch bei Erwachsenen) nach intravenöser, subkutaner, oraler und rektaler Beibringung von Kochsalz- oder Zuckerlösungen bemerkt worden ist und welche anscheinend mit gesteigerter Wärmeproduktion und vermehrtem Eiweißumsatz einhergeht[3]).

Bedeutung des Fiebers.

Zum Schlusse wollen wir uns jetzt die Frage vorlegen, welche Bedeutung denn eigentlich das Fieber für den Organismus besitzt.

Seit unvordenklichen Zeiten waren Ärzte wie Patienten von der Schädlichkeit des Fiebers durchdrungen und die Maßnahmen zur Unterdrückung desselben haben daher stets in der Therapie einen breiten Raum eingenommen. Die Entwicklung der wissenschaftlichen Pathologie schien zunächst derartige Vorstellungen zu stützen und man hat insbesondere die parenchymatöse und fettige Degeneration der Organe, eine Erschlaffung der Vasomotoren und eine Schwächung des Herzens, sowie eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes als unmittelbare schädliche Folgen der Temperatursteigerung als solcher hinstellen wollen. Neuere Untersuchungen, wie insbesondere diejenigen von *Naunyn*, sowie von *Rolly* und *Meltzer*, haben dieser Anschauung den Boden entzogen und gezeigt, daß jene patho-

1) Jonescu (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 345 (1909).

2) H. Mutch und M. Pembrey, Journ. of Physiol. **43**, 109 (1912).

3) Untersuchungen von Bingel, Cobliner, Finkelstein, H. Freund, E. Grafe, Friberger, Heim und John, Hort und Penfold, Nothmann, Schloß, Verzár.

logischen Erscheinungen sicherlich nicht in erster Linie der Wirkung der Fieberhitze, vielmehr der Intoxikation durch die Produkte pathogener Mikroorganismen zuzuschreiben sind. Wenn man auch heute die Frage, ob denn das Fieber eigentlich nützlich oder schädlich sei, keineswegs klar und präzise zu beantworten vermag, bricht sich doch mehr und mehr die Ansicht Bahn, daß der fieberhaften Temperatursteigerung ein Heilbestreben der Natur zugrunde liegen dürfte. Wir verfügen über eine Reihe von Beobachtungen, welche auf die günstige Beeinflussung infektiöser Prozesse durch die Hyperthermie hinweisen; so gehören z. B. die Beobachtungen von *Löwy* und *Richter* über die Pneumonie, Diphtherie, die Hühnercholera und den Schweinerotlauf, diejenigen von *Rovighi* über Septikämie, von *Filehne* über Erysipel, von *Rolly* und *Meltzer* über Infektionen mit Milzbrand, Streptokokken, Pneumokokken und Bacterium coli hierher. Dabei kann nun anscheinend die erhöhte Temperatur entweder die Bakterien unmittelbar ungünstig beeinflussen oder aber die bakterizide Kraft des Blutes bzw. die Produktion von Antikörpern erhöhen. Beobachtungen, wie diejenigen von *Rolly* und *Meltzer*, *Lüdke*, *Fukuhara*, *Lissauer* u. a. über die Agglutinin- und Hämolysinbildung im Fieber legen den Gedanken an eine Bedeutung der Temperatursteigerung für die Produktion von Antikörpern sicherlich nahe[1]). Daher stellen sich auch moderne Pharmakologen, wie *H. H. Meyer* und *Gottlieb*[2]), auf den Standpunkt, daß die Anwendung der Antipyretica weitmehr die Absicht verfolgt, dieselben als Fiebernarkotika wirken zu lassen und gewisse Begleiterscheinungen des Fiebers, (wie beschleunigte Herzaktion und Atmung, Unruhe, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit u. dgl.), zu bekämpfen, als die Temperatursteigerung zu unterdrücken.

So räumt denn auch auf diesem Gebiete die experimentelle Forschung altehrwürdige Irrtümer schonungslos bei Seite, um für neue Bestrebungen neue Wege freizulegen.

---

1) **Literatur über die Bedeutung des Fiebers für den Organismus:** P. F. Richter l. c. S. 140—146.

2) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, S. 398 (1910).

Schlußwort.

Wir sind am Ende unserer langen, mühevollen Wanderung angelangt. Lassen Sie mich denn, da ich mich nun zum Abschiede von Ihnen wende, einem Jeden, der mich freundlichen Sinnes bis hierher begleitet hat, herzlich danken. Ich habe Sie durch weite Gebiete der Welt organischen Geschehens, so gut ich es wußte, geführt und Ihnen die bunte Fülle von Bildern, die meinen Augen erreichbar waren, so gut ich es verstand, gedeutet. Ich weiß sehr wohl, daß die Zukunft meinen Deutungen gar oftmals unrecht geben wird, und daß anderen, mit besseren Brillen bewaffneten, Augen viele Dinge in anderem Lichte erscheinen müssen. Auch bin ich mir im Klaren darüber, daß gar Manches, was uns heute feststehende Wahrheit dünkt, den Epigonen ein nachsichtiges Lächeln abnötigen wird. »Es irrt der Mensch, so lang er strebt«. So muß ich mir denn das Bewußtsein der Redlichkeit meines Strebens genügen lassen.

Was uns aber im Gefühle der Unzulänglichkeit unserer Erkenntnis zu trösten vermag, ist das Bewußtsein, daß wir alle, die wir die Rätselfragen der lebendigen Welt zu lösen bemüht sind, im Dienste einer großen Sache stehen, und daß uns, die wir heute leben, die Gnade zuteil geworden ist, eine große Kulturepoche mitzuerleben, in der die Welt — allem sozialen und politischen Elende zum Trotz, das uns so oft den Atem benimmt — beflügelten Laufes neuen Zielen entgegeneilt.

Lassen Sie uns denn daran glauben, daß alle die Bausteine, ob groß, ob klein, an denen das heute lebende Geschlecht von Naturforschern seine Kräfte erprobt, mit dazu beitragen mögen, den Wunderbau zukünftiger Kultur und Wissenschaft erstehen zu lassen, von dem wir für spätere Geschlechter all' das erhoffen, was wir selbst nur ahnen, nicht aber schauen durften: die Erlösung der Völker von abwendbarem Übel des Leibes und der Seele, von Not und von Wahn und den Sieg echter Menschlichkeit.

ENDE.

Wien, im Oktober 1912.

NAMENREGISTER.

Abderhalden, E. 15. 23. 35. 44. 45. 50. 53. 55. 56. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 72. 90. 91. 92. 94. 95. 109. 114. 116. 118. 144. 155. 156. 158. 215. 227. 238. 322. 377. 395. 396. 405. 421. 467. 480. 483. 485. 493. 500. 501. 568.
— u. Brahm, C. 215. 377.
— — u. Schittenhelm, A. 467.
— u. Bergell, P. 114.
— — u. Dörpinghaus, Th. 493.
— Einbeck, H. u. Schmid, J. 155.
— Frank, F. u. Schittenhelm, A. 66.
— Freund, E. 56.
— u. Funk, C. 405. 480.
— — u. London 56.
— Furmo, A., Goebel, E. u. Stübel, P. 114.
— Gigon, A. u. Strauß, E. 109.
— u. Hirsch, P. 69. 109.
— u. Kiutsi, M. 95.
— Klingemann, W. u. Pappenhusen, Th. 53.
— u. Lampé, A. E. 69. 396.
— u. London, E. S. 15. 16.
— — u. Schittenhelm, A. 158.
— u. Markwalder, F. 114.
— u. Medigreceanu, F. 35. 568.
— u. Pregl, F. 144.
— u. Rona, P. 238. 395. 396. 485.
— u. Ruehl 56.
— u. Samuely, F. 483.
— u. Schittenhelm 35. 114. 118.
— Strauch, F. W., Wachsmuth, F., Meyer, O. u. Kiesewetter, K. 23.
— u. Völtz, W. 421.
Abegg, R. 597.
Abelmann 193. 353. 354.
— u. Dastre, A. 354. 355.
Abelous, J. E. 538. 539. 540. 554.
— u. Aloy, J. 540.
— u. Biarnès 538. 539.
Achalme, A. 47.
Achelis, W. 132.
Adler, M. 353. 366.
— O. 278. 279. 529.
— R. 529.
— u. Adler, O. 529.
Aducco, W. 365.
Agadschiananz 298.
Aggazzotti, A. 535. 586. 591. 592.
Agostino, E. d' 181.
Albanese 164.
Albertoni, P. 478.
— u. Rossi 478.
Albu 353.
Alexander, A. 249.
— u. Ehrmann, R. 249.
Alfthan, K. v. 195. 264.
Allard, E. 425. 429.
Allison, F. G. 106.
Almagia, M. 156. 180. 429. 449.
Aloy, J. 540.
Alsberg, C. 118. 533.
— u. Folin, O. 118.
Amberg 148. 149. 545.
— u. Jones, W. 149.
Anderlik, K. 67.
Andersen, A. C. 105. 120.
Anderson 26.
— N. 206.
Antonoff, N. 128.
Araki 294. 437. 592.
Argyris, A. 347.

Argyris A. u. Frank, O. 347.
Arima 448.
Arinkin, S. 88.
Armstrong 397.
Arnheim 324. 327.
— u. Rosenheim 324. 327.
Arnold, J. 413. 416.
— V. 134. 554.
Aron, H. 17. 477. 567. 598.
— u. Müller, F. 567.
Aronsohn 299.
Arrhenius 71.
Arthus, M. 27. 204. 332. 362. 395.
Aruschnik 351.
Ascher, K. 161.
Aschoff 414.
Asher, L. 204. 222. 274. 449. 487. 488.
— u. Haas 487. 488.
— u. Jackson, H. C. 449.
— u. Karaulow 274.
— u. Kusmine 222.
— u. Rosenfeld, R. 204.
Ascherson 420.
Aschner, B. 309. 310. 311.
Ascoli, A. 43. 88. 89. 154. 156. 164.
— u. Izar, G. 89. 164.
— u. Neppi, B. 43.
Astrid 397.
— u. Euler 397.
Atwater 472. 473. 491. 495. 503. 505. 506. 517. 561.
— u. Benedikt 491. 505. 561.
Austin 156.
Austrian, C. R. 148.

Babák 585.
Babkin 355.
Bach, A. 523. 525. 526. 527. 528. 532. 536. 537. 545. 546. 549. 555.
— u. Chodat 449. 525. 526. 527. 528. 532. 537. 545.
Baer, J. 80. 88. 275. 277. 425. 426. 429. 432. 434. 435. 437. 438. 452. 453. 461.
Baer u. Blum, L. 277. 425. 426. 434. 435. 461.
— u. Loeb, A. 80.
Bätzner, M. 87.
Baglioni, S. 480.
Bainbridge, F. A. 194. 252.
— u. Beddard, A. P. 252.
Bamberg, K. 49.
Bang, J. 27. 28. 199. 203. 212. 217. 252.
— Ljungdahl, M. u. Bohm 212.
— Lyttkens, H. u. Sandgren, J. 203.
Barcroft, J. 559. 562. 563. 564. 567. 569. 572. 576. 577. 578. 589. 592.
— u. Camis, M. 567.
— — u. Roberts 577.
— u. Hamill 560.
— u. Hill, J. V. 569. 578.
— u. Morawitz, P. 571.
— u. Piper, H. 564.
— u. Shore, L. E. 564.
Bardachzi, F. 568.
Barker 86.
Barlocco, A. 84.
Barro, J. 408.
Basch, K. 415. 417.
Basch, S. v. 348.
Battelli, F. 159. 323. 324. 524. 525. 527. 528. 531. 535. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552.
— u. Stern, L. 159. 524. 525. 527. 528. 531. 535. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552.
Battez, G. 293.
Bauch, B. 189.
Bauer, H. 420.
— R. 283.
Baum 412.
Baumann, E. 117. 465. 467.
— L. 15. 53. 80. 107.
Baumert 416.
— u. Falke 416.
Baumgarten, O. 254. 255. 269.
— u. Grund, G. 269.
Baumgartner, A. 429.

Baumgartner u. Popper, H. 429.
Baumstark, R. u. Cohnheim, O. 71.
Bäumler 143.
Bayer, G. 79. 296.
— H. 30.
Bayliss 7. 8. 36. 37. 38. 40. 41. 43. 44. 46.
— u. Starling 7. 8. 36. 37. 38. 40. 41. 43.
Bechhold, H. 186.
— u. Ziegler, J. 186.
Becker, G. 27.
Beddard, A. P. 252. 293.
Beebe, S. P. 183. 406.
— u. Buxton, B. H. 406.
Beger, C. u. Westhauser, F. 67.
Behrend, R. 163.
Behring 55.
Bellazzi, L. 88.
Bence-Jones 175.
Benczur, G. v. 174.
— J. v. 214.
Bendix, E. 148. 231. 235. 323.
Benedikt 106. 122. 472. 489. 491. 495. 505. 507. 561. 609.
— u. Cathcart 495.
— u. Myers, V. C. 122.
— H. 265. 268.
— u. Török, B. 265.
— u. Gephart, F. 106.
Beneke, R. 26.
Bengen, F. 19.
— u. Haane, G. 19.
Benson, R. L. 78.
— u. Wells, H. G. 78.
Benzur, J. 272.
Berczeller, L. 363. 397. 398.
Bergel, S. 396.
Bergell 44. 144. 265. 493.
— u. Blumenthal, F. 265.
Berger 235.
Bergmann, C. 510.
— G. v. 47. 56. 58. 119. 369. 387. 390.
— u. Gulecke, N. 47.
— u. Langstein, L. 56. 58.
Bergmann u. Reicher, K. 369.
— P. 199.
Bernard, Cl. 23. 35. 211. 222. 229. 231. 292. 332. 352. 355.
— u. Dastre 355.
Bernier, R. 290. 319.
Bernstein, S. 242.
Bert, P. 281. 576.
— u. Porcher, Ch. 281.
Bertrand, G. 203. 206. 534. 535.
— u. Medigreceanu, F. 535.
Best, F. 33. 382.
— u. Cohnheim, O. 33.
Bial 227. 287.
Biarnès 538. 539.
Biberfeld, J. 149.
— u. Schmid, J. 149.
Bickel, A. 4. 5. 6. 7.
Bidder 352.
— u. Schmidt 352.
Biedermann, W. 17. 18. 19. 20. 30. 41. 52. 196. 197. 198. 199. 201. 202. 209.
— u. Moritz, P. 198.
Biedl, A. 103. 244. 248. 249. 254. 272. 296. 299.
— u. Kolisch 272.
— u. Offer, Th. 249. 299.
Bienenfeld, B. 369.
Bierry, H. 195. 198. 203. 217. 283. 284. 338.
— u. Giaja, J. 198. 217.
— Henri, V. u. Ranc, A. 217.
— u. Portier 203.
Billard, G. 360. 484.
Bingel, A. 59. 115. 617.
Binz 616.
Biot 583.
Bircher-Benner, M. 478.
Bith, H. 116.
Black, O. F. 442.
Bleibtreu 105. 220. 221. 350. 351. 369. 380. 382.
Bloch 173.
— B. 167. 169. 174.
— C. 113.

Blum, F. 296. 300.
— L. 24. 27. 31. 67. 85. 277. 425. 426. 429. 434. 435. 461.
— u. Böhme, W. 31.
— u. Fuld, E. 24.
Blumenthal u. Bial 287.
— F. 228. 229. 265. 285. 287. 314. 323. 327. 605.
Boas 444.
Böhm 294.
— u. Hoffmann 294.
Böhme, W. 31.
Bogdanow, E. A. 401.
Boggs 363.
— u. Morris 363.
Bogen, H. 5.
Bohm, V. 212.
Bohr, Ch. 568. 571. 576. 578. 579. 581. 583. 584. 585.
Bois-Reymond, R. du 24. 25. 582.
Bolaffio, C. 242.
Boldyreff, W. N. 6. 34. 35. 344.
Bolgarski, N. 129.
Bolton, M. J. 26.
Bondi, J. 412.
— S. 151. 241. 283. 362. 405. 412.
— Frankl, Th. u. Eißler, F. 405.
— u. König, F. 151. 283.
— u. Neumann, A. 362.
— u. Rüdinger, E. 241.
Bondzynski, St. 135. 136. 139. 164.
— u. Gottlieb, R. 135. 164.
— u. Panek, K. 136.
— Dombrowski, St. u. Panek, K. 136. 139.
Bookman, S. 109.
Borchhardt, L. 55. 278. 279. 309. 429. 440.
— u. Lange 429.
— u. Lippmann, H. 55.
Bornstein, A. u. Müller, F. 568.
Borrissow 80. 157.
Boruttau 408.
Bottazzi, F. 60. 65. 194. 219. 361. 498. 500. 605.
— u. Errico, G. d' 219.
Boulud 205. 207. 316. 317. 333. 334. 606.
Boycott, A. E. 591.
— u. Haldane, J. S. 591.
Bräuning, H. 362.
Brahm, C. 90. 215. 377. 467.
Brailsford-Robertson, T. 46.
Braunstein 106. 327.
Brasch, W. 269.
Bredenberg 421.
Bredig 546.
— u. Faitelowitz 546.
Brettschneider, A. 206. 207.
Brion 470.
Brodie, T. G. 272. 559. 560. 562. 564. 571.
— u. Cullis 560. 562.
Broniatowski 554.
Browinski, J. 136. 139. 140. 143. 145.
— u. Dombrowski, S. 136. 139. 140. 145.
Brown, H. T. 198.
— O. H. 294.
Brücke, E. 348.
— E. Th. v. 302.
Brüll, L. 89.
Brugsch, Th. 41. 51. 71. 108. 151. 160. 165. 169. 171. 173. 175. 178. 181. 183. 353. 398. 424. 489. 492. 494. 495.
— u. Citron, J. 181.
— u. Hirsch 108.
— Pinkussohn u. Schittenhelm, A. 11.
— u. Schittenhelm, A. 151. 169. 171. 175.
— u. Tsuchija, J. 108.
Bruno, G. G. 355.
Buchner, E. 321. 322. 335. 340. 341. 452.
— u. Meisenheimer, J. 340. 341.
— u. Wüstenfeld, H. 341.
Buckmaster, A. 532. 571.
Bürcker 276. 574. 588.
Bufalini, G. 467.
Buglia, G. 65. 194.

Bullock-Workman 590.
Bunge 108. 112. 564. 565.
— u. Schmiedeberg 112.
Bunzel, H. H. 530.
Burdenko, N. 223.
Burge, W. E. 31.
Burian, R. 125. 147. 151. 155. 156. 160.
— u. Schur, H. 160.
Burkhardt, G. 354.
Burnett, T. C. 294.
Busquet, H. 484.
Buß, X. 134.
Butkewitsch, W. 81.
Butterfield, E. E. 569.
Buxton, B. H. 406.
Buytendyk, F. J. J. 552.
Bylina, A. 38.

Camerer, W. 435. 487. 512.
Cammidge, P. T. 289.
Caminotti, L. 285.
Camis, M. 567. 577.
Campbell, D. G. J. 117. 119.
Cannon, W. B. 33. 34. 497.
— Strohl, A. T. u. Wright, W. S. 293.
— u. Waschburn, A. L. 497.
Camus 38. 41.
Cantani 231.
Caparelli 248.
Carlson A. J. 214. 215. 250. 252. 259. 396. 526.
— u. Drennan, F. M. 250.
— u. Luckhardt, A. B. 214.
Carrel, A. 17.
— Meyer, G. M. u. Levene, P. A. 17.
Caretti, J. 134.
Carlini 61.
Carpenter 609.
— u. Benedikt 609.
Carter 368.
Carvallo, G. 17.
Castaigne, J. 497.
— u. Chiray, M. 497.
Caspari, W. 89. 374. 416. 417. 475. 478. 520. 576. 586.
Caspari u. Winternitz, H. 417.
Castoro, N. 81.
Cathcart, E. P. 52. 105. 123. 126. 152. 227. 495.
— u. Leathes, J. B. 52.
— u. Taylor, M. R. 126. 127.
Cavazzani 248. 606. 611.
Cavazzuoli 607.
Cesaris-Demel, A. 411.
Charnass 446.
Chassevant 104. 156.
— u. Richet 156.
Chauveau 246. 253. 254. 562. 563.
— u. Kaufmann 246. 253. 562. 563.
Chevreul 419.
Chiari, R. 83.
Chiarolanza, R. 87.
Chick 340.
Chiray, M. 497.
Chittenden 473. 474. 475.
Chodat 525. 526. 527. 528. 532. 537. 545. 548.
Chossat 490.
Christiansen, J. 12.
Chvostek 139. 307.
Ciaccio 41.
Cingolini, M. 163.
Citron, J. 181.
Claus, R. u. Embden, G. 326.
Clemens, P. 143. 144.
Closson, O. E. 297.
Cobb, P. W. 22.
Cobliner 617.
Cohn, R. 110. 113. 235. 465.
— Th. 157.
Cohnheim, O. 5. 13. 20. 33. 34. 36. 41. 42. 44. 51. 52. 54. 56. 58. 59. 71. 82. 192. 230. 253. 324. 326. 328. 330. 345. 348. 473. 474. 476. 477. 503. 508. 561. 562. 564. 566. 570. 575. 585. 586. 588. 589. 611.
— u. Klee, Ph. 36.
— Kreglinger, sen. u. Kreglinger, jr. 586.
— u. Marchand, F. 33.
— u. Makita, F. 82.

Cohnheim u. Pletnew, D. 562.
Collum, E. V. Mc. 155.
Colwell, H. A. 535.
Comessati, G. 229. 398.
Compton, A. 43.
Connstein, W. 347. 362. 394. 399.
— u. Michaelis 362.
Conradi 85.
Cornaro, L. 475.
Cornevin 275.
Coronedi, G. 375.
— u. Delitala, F. 6.
— u. Dematheis, F. 375.
— u. Luzzatto, R. 375.
Corper, H. J. 159.
Cramer, W. 59. 126. 129. 497. 498.
Cremer, M. 218. 224. 227. 231. 233. 235. 237. 238. 271. 276. 313. 400.
Christina, Di 411.
— G. 562.
Crohnheim, W. 507. 583.
Croft-Hill 215.
Croftan, A. C. 159. 224.
Crofutt, E. F. 373. 502.
Croner, W. 350.
Cserna, St. 499.
Cuénot 349.
Cullis, W. C. 560. 562. 564.
— u. Hamill 564.
Cumming, J. G. u. Glumphy, Ch. B. M. 498.
Curdy, J. Mc. 307.
Czernecki, W. 124. 131. 143.
Czerny, A. 512. 513.
— u. Steinitz, F. 513.
Czyhlarz, E. v. 525. 528. 531. 537. 550. 555.
— u. Fürth, O. v. 525. 531. 537. 555.

Daddi, L. 365.
Dagaew, W. F. 17.
Dakin, H. D. 98. 104. 111. 123. 386. 399. 437. 438. 439. 455. 456. 469 470.
Dam, W. v. 30.
Daneel 10.
Daniels, A. L. 348.
Danilewski, A. 30. 61.
Darmstädter 441.
Dastre 41. 352. 353. 354. 355.
Dauwe, H. 9.
Davidsohn, H. 14.
Deetjen, H. 90.
Delezennes, C. 38. 41. 42.
— u. Pozerski, E. 38.
Demant, P. 127.
Dematheis, F. 375.
Denicke, G. 163.
Denis, W. 59.
Derlin, E. 267.
Dermott, T. S. Mc. 275.
Deucher, P. 602.
Diamara, V. 248.
Dick, H. 160.
— M. 124.
Dietz, W. 358.
Dimitz, L. 555.
Ditschy, R. 56.
Dixon, W. E. 562.
Doberauer, G. 47.
Döblin, A. 207. 334.
Dörpinghaus, Th. 493.
Dohrn, M. 167. 188. 258.
Dombrowski, S. 136. 137. 139. 140. 145.
Dominici, N. de 244.
Donath, H. 356. 357. 358. 568.
Dony-Hénault, O. 535. 540.
— u. Duuren, J. v. 540.
Donzé, C. 134.
— u. Lambling, E. 134.
Dorner, G. 131.
Douglas, C. G. 507. 582. 586.
— u. Haldane, J. S. 582.
Doxiades, L. 215.
Doyon 297. 298. 362. 395.
— u. Kareff 298.
— u. Morel 362. 395.
Dreser, H. 12. 572.
Drennan, F. M. 250.
Drjewecki, A. v. 80.

Drummond, W. B. 298.
— u. Noël-Paton, D. 298.
Dubois 606.
Ducceschi, V. 31.
Dumas 106.
Durig, A. 257. 323. 369. 431. 496. 576. 586. 587. 588. 589. 590. 592. 593. 594.
Duuren, J. v. 540.

Eaves, E. C. 377.
Eberlein, R. 202.
Ebstein, W. 22. 168. 180. 182. 391.
Edelmann, J. 333.
Edelstein, E. 89.
Edie, S. E. u. Spence, D. 207.
Edkins 7.
Ehrenreich, M. 43.
Ehrlich F. u. Jacobson, K. A. 462.
— P. 44. 553. 538.
Ehrmann, R. 249. 426.
Eichler, H. u. Silbergleit, H. 248. 293.
Einbeck, H. 155.
Eißler, F. 405.
Ekekrantz, Th. 106.
Ellenberger, W. 19. 53. 192. 198. 199. 201.
— u. Scheunert, A. 19. 201.
Ellinger, A. 41. 67. 100. 117. 120. 147. 164. 291. 299. 454.
— u. Seelig, A. 291. 299.
Embden, G. 56. 59. 68. 114. 115. 203. 234. 253. 256. 324. 326. 385. 386. 425. 426. 427. 428. 429. 431. 433. 434. 439. 440. 441. 445. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 455. 458. 461. 463. 464. 465. 469. 606.
— u. Almagia, M. 449.
— u. Engel, H. 461.
— Kalberlah, Fr. u. Engel, H. 449. 450.
— u. Knoop, F. 56.
— u. Kraus, Fr. 449.
— u. Lattes, L. 428. 433.
— Lüthje, H. u. Liefmann, E. 256. 606.
Embden, G. u. Marx, A. 115. 385. 386. 426.
— u. Michaud, L. 429. 439.
— u. Ohta, K. 428.
— u. Oppenheimer, M. 438. 451.
— u. Reese, H. 59.
— u. Salomon 235. 452.
— — u. Schmidt, Fr. 385. 461.
— u. Schmitz, G. 439. 441.
— — u. Kondo, K. 463.
— u. Wirth, S. 434.
Emmerling 406.
Enderlen 290.
Engel, H. 358. 417. 418. 429. 449.
— St. 27.
— u. Plaut 418.
Engeland, R. 132. 143. 144.
Engels, W. 608.
Engler 523. 524. 554.
Engler u. Bach 523.
— u. Broniatowski 554.
— C. u. Herzog, R. O. 524.
Eppinger, H. 99. 104. 305. 306. 307. 308.
— Falta, W. u. Rudinger, C. 305. 306. 307. 308.
— u. Tedesko, F. 104.
Epstein, A. A. 109.
— u. Bookman, S. 109.
Erben, F. 56. 115. 141. 142.
Erdélyi, A. 351.
Erdmann, C. C. 133.
Erikson, S. 106.
Erlandsen, A. 272. 378.
Erlenmeyer, jr. 466.
Ermann 407.
Errico, G. d' 219. 361.
Erve, S. van de 215.
Esmonet, Ch. 55.
Esser, P. 426.
Euler, H. 50. 215. 339. 340. 397. 536. 546. 549.
— u. Bolin, J. 536.
— Kullberg, Ohlsen, Fodor 340.
Ewald, G. 14.
— W. 550.

Ewins, A. J. 458.
— u. Laidlow, P. P. 458.
Exner, S. 213. 347. 348. 362.
Eykmann 598.

Fabian 227.
Faitelowitz 546.
Falk, F. 10. 115. 487. 512.
— u. Hesky, O. 116.
— u. Saxl, P. 115.
Falke 416.
Falkenstein 189.
Falloise, A. 38. 51.
Falta 231. 235. 242. 254. 255. 264. 265. 268. 305. 306. 307. 308. 309. 486.
— u. Benedikt 268.
— u. Gigon, A. 242. 264.
— Grote, W. u. Stähelin, R. 255.
— u. Noegerath, C. T. 486.
— — u. Nobel, E. 309.
— u. Whitney, J. L. 255. 265.
Fano, G. 57. 194. 349. 360. 363.
Farkas 401.
Fasiani 164.
Faubel 46.
Faust, E. 615.
Fauval, P. 165.
Feder 487.
Fehling 203.
Feinschmidt, J. 323. 327. 328.
Fekete, A. v. 347.
Fellner, H. 465.
Fenyvessy, B. v. 317.
Feri, K. 139.
Fermi, Cl. 23. 25.
Feulgen, R. 188.
Fiessinger, M. u. Marie, P. L. 86. 396.
Filehne 613. 614. 618.
Filippi, F. d. 134. 223.
Fine, M. 260.
Finkelstein 617.
Fischer, E. 17. 44. 53. 92. 164. 177. 237. 312. 313. 469.
— u. Abderhalden, E. 17.
Fischer, E. u. Piloty 312.
— H. 455.
— M. H. 294.
Fischel, R. 531.
Fischler 48. 102. 413.
— u. Wolf 48.
Fittipaldi, E. M. 429.
Flanders, F. F. 113.
Fleckseder, R. 354.
Fleig, C. 38. 533.
Fletscher, W. M. 449.
Foà, C. 12. 41. 51. 281. 529. 530. 535. 588.
— u. Aggazzotti, A. 535.
Fodor 340.
Folin, O. 59. 105. 106. 113. 118. 122. 133. 134. 135. 440.
— Denis, W. u. Lymann, H. 59.
— u. Flanders, F. F. 113.
— u. Schaffer 166.
Ford 323.
Forschbach, J. 125. 204. 227. 250. 255. 258.
— u. Severin 204.
— u. Weber, S. 125.
Foster, N. B. 263.
— and Lambert, A. V. S. 6.
Forßner, G. 115. 425. 429.
Fränkel, P. 605.
— S. 201. 216. 227. 368. 369. 458. 461. 555. 591.
— u. Dimitz, L. 555.
— u. Hamburg, M. 216.
— u. Nogueira, A. 555.
— u. Offer 227.
Framm, F. 335.
Franca, S. la 255.
Franchetti, A. 259.
Franchini, G. 584.
— u. Preti, L. 584.
Frank u. Trommsdorff 487. 488.
— E. 189. 203. 205. 206. 207. 273. 274. 277. 305. 306.
— u. Brettschneider, A. 206. 207.
— u. Isaak, L. 273. 274. 277. 305. 306.

Frank u. Przedborski 189.
— F. 65. 66. 484.
— u. Schittenhelm, A. 66. 484.
— O. 345. 346. 347. 349. 406. 485. 487. 488. 501.
— u. Ritter, A. 349.
Franke, A. 228.
— G. 219.
— M. 87.
Frankl, Th. 405.
Franz 368.
— u. Steyskal 368.
Fredericq, L. 571. 581. 582.
Frentzel 227.
Frenzel 494.
Frerichs 237. 433.
Freund, E. 43. 51. 56. 61. 62. 63. 104. 105. 222. 367. 429. 487. 499.
— u. Popper, H. 62. 222. 499.
— u. Töpfer, G. 62.
— H. 616. 617.
Frey, v. 562. 564.
— W. 101. 115. 120.
Frew, R. S. 448.
Friberger 617.
Fridericia, L. S. 155.
Friedemann, U. 498. 499.
— u. Isaak, S. 499.
Friedenthal, H. 20. 360. 389. 480. 511. 515.
Friedländer, K. 67.
Friedmann, E. 107. 109. 111. 117. 154. 427. 429. 431. 437. 455. 456. 458. 460. 465.
— u. Maase 438. 455.
— u. Mandel, H. 154.
— u. Tachau, H. 107. 109. 111.
— M. 57. 81.
Fries, A. 453.
Frey, W. u. Gigon, A. 120.
Fröhlich, A. 305.
— F. W. 563.
Fromherz, K. 455. 457. 465.
Fromm 313.
Frugoni, C. 258. 267.
Frugoni, C. u. Marchetti, G. 267.
Frouin 41. 43.
— u. Compton, A. 43.
Frumina, R. u. Rosendahl, A. 591.
Fubini, A. 22.
Fuchs, D. 116.
— R. F. u. Deimler, Th. 593.
Führer, H. 459.
Fürth, O. v. 11. 18. 38. 48. 57. 81. 83. 101. 113. 116. 126. 152. 157. 184. 210. 212. 214. 220. 230. 243. 258. 259. 299. 355. 357. 381. 384. 397. 404. 440. 444. 445. 446. 448. 450. 508. 525. 531. 534. 537. 550. 565. 610.
— u. Charnass, D. 444.
— u. Friedmann, M. 57. 81.
— u. Schütz, J. 350. 351. 355.
— u. Schwarz, C. 38. 48. 258. 259. 299. 384. 610.
Fukuhara 618.
Fuld, E. 24. 27. 46.
Funk, C. 31. 53. 56. 405. 480.
— u. Niemann, A. 31.
Furmo, A. 114.

Gabriel, S. 67.
Gärtner, G. 390.
Galeotti, G. 159. 592.
Galloway, T. C. 215.
Gammeltoff, S. A. 10.
Ganghofner 54.
— u. Langer, J. 54.
Gansser, E. 569.
Gardner, J. A. 571.
Garrod, A. E. 118. 168. 169. 182.
— u. Hurtley, W. H. 118.
Gatin-Gruzewska, Z. 212. 219. 298.
Gaule 579.
Gaultier, R. 248. 293.
Gautrelet, J. 102. 258. 299.
— Mallié, K. u. Gravelat, H. 102.
— u. Thomas, L. 299.
Gawinski, W. 136. 142.
Gay 26.
— u. Southhard 26.

Geelmuyden, H. Chr. 279. 425. 431. 432. 433. 438. 441.
Gephart, F. 106.
Geppert 506. 591. 596.
— u. Löwy 591.
Gerhardt, D. 101. 115. 495. 498.
— u. Schlesinger, W. 495.
Gerhartz, H. 514.
Gerum, J. 545.
Gewin, J. W. A. 30.
Ghedini, G. 299.
— u. Mascerpa, G. 299.
Giaja, J. 198. 217.
Gierke 382.
Gigon, A. 90. 109. 120. 231. 242. 260. 264. 306. 487. 521.
— u. Pari 487.
Gill, F. W. 106.
Ginsberg, W. 141. 142. 145.
Glässner, K. 22. 41. 43. 51. 71. 116. 235. 258. 271. 276. 294. 295. 299. 355. 367.
— u. Pick, E. P. 235. 258. 276. 299.
— u. Singer, G. 367.
— u. Stauber, A. 43. 51.
Glagolew, P. 60.
Glamser, F. 66.
Glaßmann, B. 105.
Gley, E. 38. 41. 248.
Glikin, W. 419.
Glumphy, Ch. B. M. 498.
Goebel, E. 114.
Gogitidse 417.
Goldschmiedt, G. 317. 320.
Golodetz 413.
Gottlieb, R. 123. 127. 128. 135. 164. 249. 305. 310. 331. 344. 562. 607. 608. 613. 614. 618.
— u. Stangassinger, R. 123. 128.
Goudberg, A. 152.
Goult, L. K. 252.
— u. Carlson, A. J. 252.
Grafe, E. 68. 266. 507. 520. 596. 597. 599. 603. 617.
— u. Graham, D. 520.
— u. Koch, R. 520.
Grafe, E. u. Schläpfer, V. 68.
— u. Wolf, Ch. G. L. 266.
Graff, W. C. de 440.
Graham, D. 520.
— -Brown, T. 127.
— — u. Cathcart, E. P. 127.
Gravelat, H. 102.
Grebe, F. 228.
— W. 219.
Gregor 126.
Grey, E. G. 307.
— u. Santelle, W. T. de 307.
Grimbert, L. 290.
— u. Bernier, R. 290.
Grimmer, W. 19. 23. 53. 197. 199.
— u. Scheunert, A. 197.
Grindley, H. S. 106.
Grober 229.
Grocco 126.
Grote, W. 254. 255.
— u. Stähelin, R. 254.
Gioß 21.
— O. 46. 354.
Großer, P. 116. 131.
Grosmann 61.
Grube, K. 219. 223. 224. 225. 228. 274.
Gruber, M. 10. 55. 400.
Grünwald, H. Fr. 317.
Grützner, P. v. 21. 22. 33. 46. 47.
Grund, G. 269. 291.
Gryns 207.
Gudzent, F. 177. 181. 185. 187.
Gürber 581.
Guggenheim, M. 90.
Guigan, Mc. 331.
— u. Hess, C. L. v. 331.
Gulecke, N. 47.
Gusikoff 130.

Haane, G. 19. 192.
Haar, A. v. der 531.
Haas 487. 488.
Haberlandt, L. 213.
Hämäläinen 313. 488.
— J. u. Helme, W. 488.

Hagemann, O. 67. 68. 521.
Hahn 100.
Haldane 559. 560. 571. 572. 582. 586. 591.
— u. Douglas, C. G. 582.
— u. Poulton, R. O. 589.
— u. Smith, L. 572.
Hall, G. W. 328. 330.
Halliburton, W. D. 564.
— u. Vogt, H. 564.
Hallion 587.
— u. Tissot 587.
Halpern, M. 143.
Halsey 235.
Hamburg, M. 216.
Hamburger 41. 51. 207. 351. 361. 411. 581.
— u. Hekma 41. 51.
Hamil 571.
— u. Müller, F. 571.
Hamill 560. 564.
Hamsik, A. 358.
Hammarsten 27. 31. 325. 482.
Hanes, F. M. 414.
Hanriot 358. 395. 397.
Hansen 416. 485.
— C. 63. 67. 347. 374. 378.
Hansemann 261.
Hanssen, O. 552.
Harden, A. 324. 340. 552.
— u. Maclean, H. 324. 552.
— u. Young 340.
Harley 248. 353.
Hári, P. 145. 496. 498. 499.
Harris, Ch. E. 478.
— D. F. 553.
Hart, J. S. 440.
Hartley, P. 378.
Hartmann, F. 615.
Harthogh 240.
— u. Schumm 240.
Haskins, H. D. 100. 105. 498.
Hasselbach, K. A. 576.
— u. Krogh 576.
Hasselt, J. F. B. v. 31.
Hattori, P. 46.
Hattori, T. 351.
Haubner 196.
Hawk, P. B. 487. 489.
Hecke, R. 55.
Hedin, S. G. 27. 44. 77. 207.
Hédon, E. 245. 246. 248. 249. 250. 254. 353.
— u. Ville 353.
Heffter 378. 455. 553. 554.
Heger 256.
Hegler, C. 202. 290.
Heidenhain 3. 415.
Heilner, E. 373. 493. 498. 500. 501. 502. 518. 608.
Heim 617.
— u. John 617.
Heinrich 416.
Heinsheimer 344.
Hekma 41. 51.
Hellin, D. 583. 584.
Helme, W. 488.
Helmholtz, H. v. 2.
Hemmeter 7.
Henderson, L. 334.
— Y. u. Crofutt, E. F. 373. 502.
— u. Schneider, E. C. 586.
Henneberg 196.
Henri, V. 46. 217. 338. 357. 546. 578.
— u. Larguier des Bancels 46.
— u. Ranc. 338.
Henrotin, E. 21.
Henriques, V. 63. 67. 106. 112. 119. 120. 347. 374. 378. 416. 480. 485.
— u. Gammeltoft, S. A. 106.
— u. Hansen, C. 63. 67. 347. 374. 378. 416. 485.
— u. Sörensen 112. 119. 120.
Hepburn, J. S. 398.
Hercher, F. 351.
Herlitzka, A. 248. 546. 549.
Herrmann, E. u. Neumann, J. 368.
Herter, C. A. 83. 111. 123. 300. 386. 600.
Herwerden, M. v. 18. 27.
Herz, M. 609.
Herzig, J. 133.

Herzig, J. u. Meyer, H. 133.
Herzog, R. O. 30. 31. 327. 523. 524. 537. 597.
— Polotzky, A. u. Meier, A. 537.
Hesky, O. 116.
Hess, C. L. v. 331. 396.
— L. 84. 89. 372. 404.
— u. Saxl, P. 84. 89. 404.
Hesse 240.
Heubner, O. 476. 512. 513. 574.
— u. Rubner 512.
— u. Heubner, W. 476.
— W. 476. 573. 616.
— u. Rosenberg, H. 573.
Hewlett, A. W. 355. 356.
Hildebrandt, P. 78.
— R. 313.
Hilditch, W. W. 306.
Hill 563.
— u. Nabarro 563.
— A. V. 578.
— J. V. 569.
Hinselmann, A. 252.
Hirata, G. 214.
Hirayama, K. 297.
Hirokawa, W. 157. 184.
Hirsch, C. 108. 233. 606.
— u. Rolly 233. 606.
— P. 69. 108. 109.
— R. 114. 296. 307. 327.
Hirschfeld, F. 261. 388.
Hirschl, J. 306.
Hirschstein, B. 151. 173.
Hirschwald, A. 413.
His, W. 131. 166. 167. 172. 176. 177. 181. 185. 186. 187. 255. 264. 466. 486.
— u. Paul 181.
Höber, R. 208.
Höckendorf, P. 276.
Hößlin, H. v. 173. 197. 199. 484. 610.
— u. Kato, K. 173.
— u. Lesser, E. J. 199. 484.
Hofbauer, J. 410.
— L. 347. 373.
Hoff, van 't 92. 597.
Hoffmann 294.
— Fr. 406.
— H. 224.
— W. u. Wintgen, M. 6.
Hofmeister, F. 20. 22. 24. 33. 52. 58. 67. 75. 78. 81. 85. 96. 98. 99. 100. 104. 114. 119. 128. 131. 138. 145. 153. 155. 180. 220. 225. 228. 229. 230. 280. 318. 372. 384. 402. 427. 452. 454. 455. 458. 465. 466. 467. 468. 470. 486. 539. 552. 558. 566.
— V. 196. 198.
Hohlweg, H. 8. 58. 138. 227. 229. 279.
— u. Meyer, H. 58.
— Salomonsen, K. E. u. Mancini, St. 138.
— u. Voit, F. 227. 229.
Holdefleiß 198.
Hollinger, A. 207. 606.
Holmgren, J. 12.
Holobut, Th. 134.
Hoogenhuyze, C. J. C. van 124. 125. 126. 127. 129.
— u. Verploegh, H. 125. 126. 127. 129.
Hopkins, J. 117. 119. 129. 148. 149. 166. 307. 399. 414. 487.
Hoppe-Seyler 96. 127. 200. 383. 504. 522. 566.
Horbaczewski 147.
Hornborg, F. A. 5.
Hort 617.
— u. Penfold 617.
Hotz, G. 25.
Howe, P. E. 489.
— Matill, H. A. u. Hawk, P. B. 489.
Howland, J. 511.
Hoyer, E. 397. 399.
Hryntschak, Th. 113.
Hüfner, G. 568. 569. 570. 574. 575. 577.
— u. Gansser, E. 569.
Hürthle 413.
Hufeland 475.
Hunter, A. 23. 26. 90. 144.
Hurtley, W. H. 118.

Ibrahim, J. 161. 194.
— u. Kaumheimer, L. 194.
Ignatius, J. 598.
— Lund, L. u. Wärri, O. 598.
Ignatowski, A. 116.
Immisch, K. B. 90.
Inagaki 607.
Inouye 353. 448.
— u. Kondo 448.
— u. Sato, T. J. 353.
Ipsen, C. 407.
Isaak, S. 75. 273. 274. 277. 305. 306. 498. 499.
Iscoveso 546. 554.
Ishihara, H. 116. 129.
Israel, A. 90.
Issajew 546.
Itami, S. 556.
Izar, G. 89. 154. 164. 398.

Jacob, L. 257. 485.
Jackson, H. C. 76. 449.
Jacoby, M. 21. 24. 46. 75. 77. 81. 82. 100. 156. 214. 238. 246. 539.
Jaffe, M. 110. 112. 122. 131. 153. 309. 312. 313. 460. 465. 468.
— u. Cohn, R. 465.
Jager, L. de 120.
Jaksch 605.
— v. 115. 126.
Janney, N. 103.
Jansen, P. C. P. 354.
Jaquet, A. 267. 387. 503. 504. 509. 518. 520. 521. 539. 579. 585. 586. 594. 595.
— u. Stähelin 586.
— u. Svenson 387.
Jastrowitz, H. 14. 116.
Jehn, W. 283.
— u. Reiß, E. 283.
Jensen, P. 221.
Jenter, C. G. 418.
Jerusalem, E. 253. 444.
— u. Starling, E. H. 253.
Joachim 607.
Joannovics, G. 378. 456.
Joannovics, G., u. Pick, E. P. 378.
Jochmann 86. 87.
— u. Bätzner, W. 87.
— Müller u. Mitarbeiter 86.
Johannson 517.
John 617.
Jolles, A. 278. 289. 314. 335. 337. 338. 440. 550.
Jolyet 508. 511.
— u. Regnard 508. 511.
Jones, A. H. 227.
— W. 147. 148. 149. 159.
— u. Austrian, C. R. 148.
Jonescu 617.
Jong, van de 466.
Jordan, W. 418.
— u. Jenter, C. G. 418.
Joslin, E. P. 425.
Junkersdorf, E. 374.
— P. 219. 232. 240. 272.
Juschtschenko, A. 398.
Just, J. 67.

Kadlich, R. 116.
— u. Großer, R. P. 116.
Kämpf, E. 90.
Kahn, A. 9.
— R. H. 208. 301. 302. 303. 304.
— u. Starkenstein, E. 301.
Kalaboukoff, L. 359. 415.
— u. Terroine, C. F. 359.
Kalberlah, Fr. 429. 449.
Kalmann, A. J. 608.
Kanitz, A. 358. 579.
Kantarowitsch 86.
Kapfberger, G. 215.
— u. Rathsmann, E. 215.
Karaulow 274.
Kareff 298.
Karplus 309.
Kasanski, A. 537.
Kastle, J. H. 358. 394. 524. 525. 528. 535. 538.
— u. Löwenhart, A. S. 358. 397. 524.
— u. Shed 528.
Kathe 25.

Kato, K. 173. 220.
Katschkowsky, P. 4.
Katzenstein 25. 267. 436.
Kaufmann 173. 246. 253. 254. 562. 563.
— u. Mohr 173.
— R. 634.
— u. Kienböck, R. 34.
Kaumheimer, L. 194.
Kautsch, K. 15. 53.
— W. 248. 501.
Kawamura, R. 414.
Kaznelson, H. 5.
Kehrer, E. 130.
Keller, F. 71.
Kellner, O. 67. 201.
Kennaway, E. L. 152. 378.
Kepinow 90. 310.
Kerb, J. 188.
— u. Lazarus, P. 188.
Kertess, E. 466.
Kienböck, R. 34.
Kiesel, A. 81.
Kiesewetter, K. 23.
Kikkoji 76. 448. 460. 461.
Kinberg, G. 492.
Kinoshita, T. 133.
Kionka 182.
Kirchheim, D. 47.
— L. 25.
Kirschner, M. 34.
— u. Mangold, E. 34.
Kisch, E. H. 389.
— F. 210. 212. 213.
Kiutsi, M. 95.
Klee, Ph. 36.
Kleiner, J. J. 501.
— J. S. 226.
Klemperer, G. 169. 178. 179. 267. 365. 366. 413. 603.
— u. Umber, H. 267. 365.
Klercker, O. af 126. 131. 286.
Klien 416.
Klingemann, W. 53.
Klotz 269.
Klug, F. 23.
Knaffl-Lenz, E. v. 186. 187. 188. 219.
— u. Wiechowski, W. 186. 187. 188.
Knapp 86. 203. 486.
Knauthe 355. 507. 511.
Knieriem 153. 196. 201.
Knöpfelmacher, W. 306. 376.
— u. Lehndorff, H. 376.
Knoop 56. 68. 385. 386. 425. 455. 462. 466.
— u. Embden, G. 425. 455.
— u. Kertess, E. 462. 466.
Knopf 235.
Knowlton, F. P. 253.
— u. Starling, E. H. 253.
Kobert, R. 323.
Koch, E. 473.
— R. 520.
Koelker, A. H. 90.
König, F. 151. 283.
Königsfeld, H. 278.
Koeppe 207.
Körösy, K. v. 15. 53. 62. 498.
Köttlitz, H. 27.
Kohler, R. 176.
Kohlisch 240. 272.
Kohn, M. 41.
Kohshi, Ota 403.
Kolaczek 86.
Koll, E. 373.
Kolmer, W. 586.
Kondo, K. 414. 448. 463.
Kossel, A. 43. 83. 104. 147. 411.
— u. Dakin, H. D. 104.
Kostytschew 322. 341.
Kotake, Y. 165.
Kotsowski 403.
Kowalewski 500.
— K. 103. 154.
— u. Markiewicz, M. 103.
Kowarski, A. 166.
Kratter 407.
Kraus, F. 49. 56. 71. 115. 169. 181. 216. 231. 235. 241. 307. 402. 408. 433. 437. 449. 595. 596. 598. 599. 601. 602. 605. 606. 607. 609. 611. 613. 615.

Kraus, F. u. Löwy, A. 596.
— u. Sommer 408.
Krause, R. A. 126. 129.
— u. Cramer, W. 126. 129.
Kreglinger, sen. 586. 589.
— jr. 586.
Krehl, L. 102. 595. 596. 600. 601. 604. 607. 608. 611. 612. 613. 614.
— u. Matthes, M. 600. 604. 614.
— u. Soetbeer, F. 600.
— v. 568.
Kreidl, A. 28. 29. 293. 309. 361. 362. 368. 421. 422.
— u. Donath, H. 368.
— u. Karplus 309.
— u. Lenk, E. 29. 421. 422.
— u. Neumann, A. 28. 361. 362.
Kretschmer, E. 314.
Kristeller, L. 124.
Krogh, A. 508. 571. 576. 582.
— u. Löwy 571.
Kronecker 585. 591.
Krontowski, A. 404.
Krüger, J. 164. 166.
— u. Schmid 166.
— M. 165.
Krummacher, O. 234.
— u. Weinland, E. 234.
Kühne, W. 50. 345.
Külz, E. 9. 231. 237. 285. 494.
— u. Vogel, J. 285.
Küster, W. 570.
Kullberg 340.
Kumagawa-Suto 203. 403. 489. 490.
Kurajeff 30. 61.
Kusmine 222.
Kußmaul 432.
Kusumoto, Ch. 215.
Kutscher, F. 50. 51. 52. 61. 132. 143. 144.
— u. Lohmann 132.
— u. Seemann, J. 51. 52. 61.
Kuznitzky, E. 412.

Labbé, M. 116.
— u. Bith, H. 116.
Lachmann, S. 337.
Laidlow, P. P. 458.
Lalou, S. 38.
Lamb, W. 344.
Lambert 51.
Lambling, E. 134.
Lampé, A. E. 69. 396.
Landau, A. 183.
— E. 301.
Landergren 240. 487. 492. 494. 517.
Landois 490.
Landolph, F. 14.
Landsberg, G. 323.
Landsteiner, K. 412. 413.
— u. Mucha, V. 412.
Lane-Claypon, J. E. 79.
— u. Schryver, S. B. 79.
Lang 17.
— G. 608.
— S. 81. 153. 216. 468. 470.
Lange 197. 429.
Langenbuch, C. 17.
Langer, J. 54.
Langley 22. 563.
Langstein u. Mayer 607.
— L. 51. 56. 58. 206. 230. 231. 234. 235. 236. 279. 282. 436. 447. 513. 647.
— u. Neuberg, C. 279.
— u. Soldin 51.
— u. Steinitz, F. 282.
Laqueur, E. 27. 89. 344.
Larguier des Bancels 46.
Lattes, L. 252. 428.
— H. 410.
Launoy, L. 89.
Lavenson, R. S. 5.
Laves 267.
Lavoisier 2.
Lawrow 30.
Lazarus, P. 188.
Leathes, J. B. 52. 152. 378. 403. 433. 454.
— u. Hartley, P. 378.
— u. Kennaway 378.
— u. Meyer-Wedell, L. 378.

Leavenworth, C. S. 88. 397. 548.
Lebedew, A. v. 217. 340. 374. 409.
Ledderhose 230.
Leers, O. 533. 534.
Leersum, E. C. van 116.
Lefmann, G. 126. 129.
Lefèvre, U. 320.
— u. Tollens, B. 320.
Lehmann 235. 407. 416. 474.
— C. 67.
— K. B. 616.
Lehndorff, H. 376.
Leimdörfer, A. 268.
Lenk, E. 29. 421. 422.
Leo 254. 267. 408.
Leopold, J. S. 280.
— u. Reuß, A. v. 280.
Lépine, R. 205. 207. 252. 274. 316. 317. 332. 333. 334. 606.
— u. Boulud 205. 207. 316. 317. 333. 334. 606.
Leschke, E. 259. 276.
Lesser, E. J. 173. 199. 323. 324. 484. 532. 547. 565.
Lester, Mc. J. S. 90.
Letsche, E. 439.
Leube, W. v. 373. 374. 376. 502.
Leva, J. 362.
Levites, S. J. 344. 351.
Levaditi 556.
Levene, P. A. 17. 76. 106. 119. 150. 163. 329. 334. 487. 498.
— u. Medigreceanu, F. 150. 163.
— u. Meyer, G. H. 106. 329. 334.
— u. Kristeller, L. 124.
— u. Slyke, D. D. van 119.
Lewin, L. 468.
Lewinski, J. 35. 108.
Levinstein, G. 592.
Lewinthal, W. 162. 181.
Lewkowitsch, F. 358.
— u. Macleod, J. J. R. 358.
Leyden, v. 440. 603. 607.
— u. Klemperer 603.
Lieb, C. C. 124. 160.
Liebermann, H. 145. 403. 546.
Liebermeister 613.
Liebetanz, E. 202.
Liebig 2. 105. 126.
Lieblein, V. 71.
Liefmann, E. 256. 606.
Liesegang, R. 422.
Ljungdahl, M. 212.
Lindemann, W. 81.
Linser 598. 602.
— u. Schmidt 598. 602.
— P. 170.
Lippich, F. 97.
Lippmann, H. 55.
Lissauer 618.
Lipstein, A. 116.
Little, W. G. 478.
— u. Harris, Ch. E. 478.
Locke 253. 562.
— u. Rosenheim 253. 562.
Lockemann 86. 546.
Löb, A. 10. 80. 425.
— J. 524.
— L. 26.
— W. 336. 337. 546.
— u. Mulzer, P. 546.
— u. Pulvermacher, G. 336.
Löhlein, W. 46. 413.
Lönnequist, B. 6.
Loeper, M. 55.
— u. Esmonet, Ch. 55.
Loeschke, H. 220.
Lötsch, F. 196.
Löw 544. 549.
— O. 547. 557. 558.
Löwenhart, A. S. 7. 27. 358. 397. 399. 524.
— u. Hooker, D. R. 7.
Löwenthal, S. 89.
— u. Edelstein, E. 89.
Löwi, O. 57. 63. 104. 161. 231. 240. 251. 259. 272. 611. 614. 616.
— u. Neubauer, E. 272.
Löwit, M. 79. 234. 248. 295.
Löwy u. Caspari 576.
— u. Richter, P. F. 618.

Löwy, A. 118. 388. 426. 496. 503. 509. 510. 511. 512. 517. 520. 571. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 584. 585. 586. 587. 590. 591. 592. 594. 595. 596. 604. 618.
— Ehrmann, R. u. Esser, P. 426.
— u. Hirschfeld, F. 388.
— u. Müller, F. 590.
— u. Neuberg, C. 118.
— J. 586.
Loghem, v. 181. 189.
Lohmann 132.
Lohrisch, H. 197. 269.
Lombroso, U. 247. 248. 261. 353. 354.
— W. 193.
Lommel, F. 498.
London, E. S. 15. 16. 17. 33. 41. 53. 56. 60. 61. 66. 70. 71. 129. 149. 158. 192. 195. 343. 344. 355.
— u. Bolgarski, N. 129.
— u. Dagaew, W. F. 17.
— u. Mitarbeiter 70.
— u. Polowzowa, W. W. 195.
— u. Schittenhelm, A. u. Wiener, K. 149.
— u. Schwarz, C. 41. 71.
— u. Wersilowa, M. A. 343.
Longcope, W. T. 88.
Luchsinger 237.
Luciani 585.
Luckhardt, A. B. 214.
Ludwig 307.
— C. 17. 52. 487. 559. 562.
— u. Salvioli 52.
— E. 166. 412. 414.
Lüttje, H. 52. 54. 63. 67. 231. 232. 235. 237. 256. 439. 483. 606.
Lüdke 618.
Lüdy 398.
Luithlen, W. 377.
Lukomnik 30.
Lummert, W. 378.
Lund, L. 598.
Lussana, F. 90. 552.
Lusk, G. 231. 235. 236. 271. 275. 372. 435. 452. 487. 488. 489. 494. 511. 519. 520. 591. 595. 601. 611.
Luzzatto, R. 282. 287. 375.
Lyman, J. F. 148. 160.
Lymann, H. 59.
Lyttkens, H. 203. 207.
— u. Sandgren, J. 207.

Maase, C. 455.
Maclean, H. 324. 552.
Macleod, J. J. R. 100. 203. 214. 301. 302. 305. 358.
— u. Haskins, H. D. 100.
— u. Pearce, R. G. 214. 301. 302. 305.
Madelung, W. 532. 533.
Magnus-Alsleben 604.
Magnus-Levy, A. 75. 76. 100. 109. 110. 152. 169. 170. 174. 206. 220. 224. 229. 231. 232. 238. 239. 240. 241. 242. 249. 262. 267. 269. 270. 271. 277. 279. 280. 281. 282. 284. 285. 316. 353. 364. 366. 367. 368. 373. 374. 379. 382. 383. 387. 391. 394. 399. 400. 401. 415. 417. 423. 424. 425. 427. 432. 433. 434. 441. 473. 475. 489. 492. 503. 506. 509. 512. 517. 518. 520. 606.
— u. Falck 512.
— u. Meyer, L. F. 364. 366. 367. 368. 373. 379. 382. 383. 394. 399. 401. 415. 425.
— u. Spiro 427.
— u. Zuntz, L. 281.
Magnus, R. 356. 397.
Magyari-Kossa, J. v. 616.
Maignan, F. 241. 323.
Maillard, L. C. 134. 135.
Makaroff 258.
Makita, F. 82.
Malfatti, H. 120. 278. 279.
Mallié, K. 102.
Manchot, W. 524. 570. 578.
Mancini, St. 138. 285.
Mandel, A. 319. 452. 616.

Mandel u. Neuberg, C. 319.
— u. Lusk, G. 452.
— H. 154. 187.
Mangold, E. 34.
Manoliu, D. 66.
Mansfeld, G. 362. 363. 411.
— Hamburger, E. u. Verzár, F. 411.
Manvaring, W. 90.
Marchand, F. 33.
Marchetti, G. 267.
Mareš, F. 151.
— u. Smetanka, F. 151.
Marfori 467.
Marie, P. L. 86. 396.
Mariott 487.
— u. Wolf 487.
Marino, E. 214.
Markoff, J. 200. 572. 573.
Markiewicz, M. 103.
Markwalder, J. 114.
Martina 246.
Martinelli, O. 194.
Marx, A. 115. 385. 386. 429.
Marxer 258.
Mascerpa, G. 299.
Masing, E. 557. 568.
— u. Siebeck, R. 568.
Massen 100.
Massol, L. 217.
Masuda, N. 115. 427.
Mathison, G. C. 562.
Matill, H. A. 489.
Matthes, M. 600. 604. 614.
Mauthner 67.
— J. 405.
Mavrakis, C. 404.
May 596. 603. 604.
— E. S. 24.
— K. 43.
Mayer 607.
— L. 51.
Mayerhofer, E. 55. 317.
— u. Przibram, E. 55.
Mazé 324.
Medigreceanu, F. 35. 53. 150. 163. 535.
Meier, A. 537.
Meinertz, J. 403.
Meisenburg 167.
Meisenheimer 335. 340. 341. 452.
Mellanby, E. 127. 128. 131.
Meloy, R. 398.
Meltzer 617. 618.
Mendel, L. B. 88. 147. 148. 155. 156. 157. 160. 213. 226. 347. 348. 397. 474. 475. 485. 486. 498. 501. 502. 518. 548.
— u. Daniels, A. L. 348.
— u. Kleiner, J. S. 226. 501.
— u. Leavenworth 88. 397. 548.
— u. Lyman, J. F. 148. 160.
— u. Mitchell, P. H. 148. 502.
— Mitchell, P. H. u. Saiki 213.
— u. Myers, V. C. 155.
— u. Rockwood, E. W. 498.
— u. Rose, W. C. 124. 126.
Menetrier, P. 265.
— u. Touraine, A. 265.
Mering, v. 195. 231. 244. 257. 271. 518.
Messinger 446.
Meßner, E. 66.
Mett 209.
Meyer, A. 301.
— Landau, E. u. Kahn, R. H. 301.
— E. 461.
— F. 34.
— G. H. 106.
— G. M. 17. 60. 329. 334.
— H. 58. 133. 501. 502.
— H. H. 57. 63. 83. 153. 186. 188. 240. 305. 312. 354. 614. 617. 618.
— u. Gottlieb, R. 305. 614. 618.
— J. de 224. 251. 256. 257. 332. 333. 335.
— K. 227.
— L. F. 364. 366. 367. 368. 373. 379. 382. 383. 394. 399. 401. 415. 417. 424. 436.
— u. Langstein, L. 436.
— O. 23.
— P. 207. 315. 316. 338. 453. 462.

Meyer, R. 2.
— -Wedell, L. 378.
Meyerowitsch, N. 610.
Michaelis, L. 203. 205. 207. 336. 362. 395. 498. 499.
— u. Davidsohn, H. 12. 44.
— u. Rona, P. 205. 207. 336.
Michaud 297. 483.
Micheli, F. 54.
Mies 116.
Miescher 365.
Migay, Th. J. 30.
— u. Sawitzsch 30.
Mikulicich, M. 259. 260. 299.
Miller 159.
— u. Jones 159.
Mills, L. H. 502.
Minet, J. 55.
Minkowski, O. 35. 108. 114. 125. 127. 153. 154. 157. 168. 178. 188. 189. 193. 204. 225. 231. 244. 245. 248. 250. 251. 255. 256. 257. 258. 260. 272. 293. 353. 354. 366. 425. 429. 433. 438.
— u. Abelmann 353.
Mitchell, P. H. 148. 213. 502.
Mochizuki 448.
— u. Arima 448.
Möckel, K. 203. 212. 214. 373.
— u. Frank, E. 203.
— u. Rost, F. 212. 214.
Möller, F. 197.
— S. 440.
Mörner 105.
Mohr 173. 254. 267.
— L. 231. 235. 240. 241. 265.
— O. 358.
Moitessier 126.
Moll 607.
Monari 126.
Mondschein, J. 440. 442. 445. 446.
Montuori, A. 238. 524. 553. 599.
Moore 359.
— u. Rockwoud 359.
— B. 281. 349. 527.
— u. Parker, W. H. 281.
Moore u. Whitley, E. 527.
Morawitz, P. 56. 58. 556. 571.
— u. Ditschy, R. 56.
Morawsky 119.
Moreau 583.
Morel 362.
Morgen, A. 67.
Morgenroth, L. 27.
Morris 363.
Moritz 33.
— P. 198.
Mosso, A. 585. 586. 587. 590. 591. 592.
— Galeotti, G. u. Aggazzotti, A. 592.
Mottram, H. 378.
Moussu 563.
— u. Tissot 563.
Mucha, V. 412.
Müller 86.
— A. 12. 14.
— u. Saxl, P. 10.
— E. 198. 209. 513.
— F. 566. 567. 568. 571. 573. 579. 586. 590.
— u. Caspari 586.
— Fr. v. 84. 103. 115. 116. 162. 174. 181. 183. 230. 240. 351. 353. 457. 461. 465. 602.
— G. 235.
— J. 11. 450.
— -Jochmann 396.
— M. 67.
— P. Th. 397. 607.
— W. 67.
Münzer, E. 104.
Mulzer, P. 546.
Munck, J. 67. 193. 195. 345. 346. 351. 353. 360. 374.
— u. Friedenthal, H. 360.
— u. Rosenstein 360.
Murlin, J. R. 67. 129.
Murschhauser, H. 226. 476. 505. 507. 513. 598.
Mutch, H. 617.
— u. Pembrey, M. 617.
— N. 108.

Myers, V. C. 122. 155. 604.
— u. Volovič, G. O. 604.

Nabarro, 563.
Nagai, K. 116.
Nagel 579.
Naunyn 231. 244. 248. 251. 260. 262. 268. 270. 432. 433. 601. 602. 612. 617.
— u. Quincke 612.
Nasse, O. 335. 379.
Nawiasky, P. 124.
Nawrocki 126.
Nebelthau 235. 494.
Negrin y Lopes, T. 302.
Nehring 387.
Neimann, W. 312. 313.
Neißer, E. 267. 362.
— u. Bräuning, H. 362.
— u. Derlin, E. 267.
Nencki, M. 9. 100. 345. 355. 383. 567.
Neppi, B. 43.
Neubauer, E. 179. 226. 263. 272. 454.
— O. 434. 436. 437. 438. 453. 455. 457. 465.
— u. Fromherz, K. 457.
— u. Groß, W. 455.
— Warburg, O. u. Fromherz, K. 465.
Neuberg, C. 59. 82. 89. 105. 115. 117. 118. 120. 131. 188. 220. 227. 235. 277. 278. 279. 280. 281. 284. 285. 286. 287. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 337. 338. 447. 453. 467. 470.
— u. Großer 131. 467.
— u. Kretschmer, E. 314.
— u. Langstein 235. 447.
— u. Mayer, P. 470.
— u. Neimann, W. 312. 313.
— u. Rewald, B. 220.
— u. Richter 59. 82.
— u. Saneyoshi 320. 470.
— u. Salkowski 284.
— u. Schewket, O. 319.
— Scott, L. u. Lachmann, S. 337.
Neuberg u. Wohlgemuth 286. 470.
Neugebauer 283.
Neumann 25.
— A. 28. 361. 362.
— J. 368.
Neumeister, R. 52. 56.
Newburgh, L. H. 309.
Nicola 116.
Nicolair, A. 167. 188.
— u. Dohrn, M. 167. 188.
Nicloux 397.
Niemann, A. 31.
Nirenstein, E. 396.
— M. 408.
Nishi, M. 251. 301.
Nobel, E. 309. 362. 615.
Noegerath, C. T. 486.
Nagajama, M. 51.
Nogueira, A. 555.
Nolan 487.
— u. Lusk 487.
Nolf, P. 54.
Noll, A. 350.
Noorden, C. v. 12. 84. 89. 115. 116. 152. 168. 170. 173. 176. 177. 179. 216. 240. 242. 244. 260. 268. 269. 281. 282. 284. 301. 306. 307. 308. 309. 311. 315. 387. 388. 391. 392. 404. 411. 426. 432. 434. 435. 438. 449. 478. 489. 495. 599. 614.
— u. Embden, G. 449.
— u. Schauta 116.
— u. Zülzer 281. 282.
Nothmann 617.
Nürnberg 30.
Nukada, Y. 378.

Oehler, G. 115.
Oertel 390.
Offer 227. 249. 299.
Ofner, R. 278.
Ogata, M. 17.
— u. Carvallo, G. 17.
Ohlsén 340.
Ohta, K. 428.
Olinger, J. 66.

Okunew 30.
Omeliansky 200.
Omi, K. 195.
Onaka, M. 556.
Opie 86.
— u. Barker 86.
Oppenheimer, C. 17. 20. 23. 27. 37. 41. 44. 51. 54. 77. 86. 87. 90. 147. 209. 215. 216. 322. 325. 332. 343. 394. 424. 448. 455. 458. 504. 505. 508. 509. 513. 524. 525. 535. 537. 544.
— u. Aron, H. 17.
— u. Murschhauser, H. 505.
— u. Pinkussohn, L. 54. 424. 455. 458.
— M. 451.
— S. 114. 445.
Oppler, B. 53. 66. 90. 203.
Orgler, A. 412.
Ornstein 499.
Ortner 283.
Osborne, T. B. 483. 485. 486. 487.
— u. Mendel, L. B. 485. 486.
Oshima 368. 476.
Osterberg, E. 106. 275.
Ostwald, W. 578.
— jr. 548.
Otten, H. 215.
— u. Galloway, T. C. 215.
Otto 195.
— J. G. 206.
Overton, E. 207.

Paal, C., Amberg, C. u. Gerum, J. 545.
Pacaut, M. 198.
Pacchioni 61.
— u. Carlini 61.
Pachon, V. 17.
— Langenbuch u. Schlatter, C. 17.
Pagenstecher, A. 398.
Pagès, C. 27.
Palladin 322.
— A. 46. 47.
Paltauf, R. 6. 55. 249. 276. 309. 378. 412. 439.
Panum 487.
Panek, K. 136. 139.
Panzer, Th. 414.
Pappenhusen, Th. 53.
Pari 306. 487.
— Falta, W. u. Gigon 306.
Parker, W. H. 281.
Parnas, J. 452. 453. 454.
— u. Bär, J. 452. 453.
Partridge, C. L. 148.
Pascucci, O. 585.
Pasteur 321. 340. 469.
Paton, D. N. 123. 298.
— N. 306.
Paul 181.
Pavy, F. W. 230. 272. 369.
— Brodie, T. G. u. Siau, R. L. 272.
Pawlow J. P. 3. 4. 8. 30. 33. 34. 36. 37. 38. 41. 45. 100. 193. 209. 344. 352.
— u. Boldyreff 344.
— u. London 352.
Pearce, R. G. 214. 301. 302. 305.
Pekelharing, C. A. 20. 23. 31. 122. 123. 124. 126. 127.
— u. Hoogenhuyze, C. J. C. van 124.
— u. Ringer, W. E. 31.
Pembrey, M. 380. 617.
Penfold 617.
Pennington, M. E. 398.
— u. Hepburn, J. S. 398.
Percival, A. 134.
Peschek, E. 67.
Pesthy, S. v. 344.
Petit, L. 55.
— u. Minet, J. 55.
Pettenkofer 2. 267. 399. 400. 492. 503. 504.
— u. Voit 267. 492.
Petry, E. 27.
Pfaundler 539.
Pfeffer 321.
Pfeiffer 179.
— E. 172.
— Th. 113. 607.
— W. 155. 159.

Pflüger, E. 2. 204. 218. 219. 220. 223. 224. 226. 231. 232. 234. 239. 241. 247. 248. 250. 252. 293. 345. 347. 348. 360. 373. 374. 394. 400. 406. 408. 481. 555. 557. 559. 571. 597. 611.
— u. Junkersdorf, P. 232. 374.
— u. Rossi 360.
Philippsohn 425.
Philosophow, P. 98.
Pick, E. 235. 258. 276. 298. 301. 305. 306. 378. 456.
— u. Joannowics 456.
— u. Pineles, F. 306.
— F. 211. 318.
Piloty 312.
Pineles, F. 306.
Pinkussohn, L. 27. 54. 90. 165. 424. 455. 458.
Piper, H. 563. 564.
Plaut, M. 114.
— u. Reese, H. 114.
Pletnew, D. 562.
Plesch 572. 573.
Plimmer, R. H. A. 160. 194.
— Dick, M. u. Lieb, C. C. 124. 160.
Poduschka, R. 80.
Pohl, J. 79. 80. 104. 156. 157. 159. 184. 211. 300. 318. 459. 466. 538.
— u. Münzer, E. 104.
Polimanti, O. 408. 496.
Politzer, H. 283.
Politis, G. 67.
Pollack, L. 43. 173. 183. 225. 291. 292. 294. 297. 298. 299. 439.
Polotzky, A. 537.
Polowzowa, W. 16. 195.
Poly, F. 204.
Pons, Ch. 145.
Popielski, L. 39. 40. 71.
Popoff 200.
Popper, H. 62. 222. 429. 499.
Porcher, C. 275. 281.
Porges, O. 82. 301. 305. 424. 429. 455. 457.
— u. Przibram, E. 82.
Porter, A. E. 31.
Portier 203. 324.
Pospischil, O. 598.
Pottevin, H. 358.
Poulsson, E. 269.
Pozerski, E. 38.
Prausnitz 231.
Pregl, F. 144.
Preti 80. 184.
— L. 217. 584.
Pribram, B. O. 53.
Primavera, A. 115.
Pringle, H. 59.
— u. Cramer, W. 59.
Pringsheim, J. 414.
— H. 81. 90. 201.
Prym, O. 15. 51. 52. 53. 353.
Przedborski 189.
Przibram, B. O. 437. 438. 441.
— E. 55. 82. 216. 459.
— R. 228.
— u. Franke, A. 228.
Pugliese, A. 215.
Pulvermacher, G. 336.

Quagliarello, G. 498.
Quincke 155. 612.

Radziejewski 374.
Rählmann 219.
Rainer, R. 586.
Rajewski 323.
Rakoczy, A. 31.
Rambousek 184.
Ramond 398.
— F. 85. 367.
Ranc, A. 217. 338.
Ranke 126.
Ransom, F. 323.
Raper, H. St. 383.
Rapoport, L. 327.
Rathsmann, E. 215.
Raubitschek, E. 51.
— H. 539.
Raudnitz, R. W. 27. 415. 419. 546.
Ray, W. E. 275.

Ray, Dermott, T. S. Mc. u. Lusk, G. 275.
Reach, F. 23. 173. 174. 257. 323. 369. 387. 431. 496.
Reemlin 53.
Reese, H. 59. 114.
Regnard 508. 511.
Regnault 504. 584.
— u. Reiset 504. 584.
Rehfuß, M. E. 26.
Reichel, H. 22. 27. 586.
— u. Caspari, W. 586.
Reicher 366. 369. 493.
Reid, E. W. 569.
Reilly 487.
Reiset 504. 584.
Reiß, E. 114. 283.
— u. Jehn, W. 283.
Retzlaff, H. 174.
— K. 175.
Reuß, A. v. 115. 280. 283.
Rewald, B. 220.
Rey-Peilhade, de 553.
Reyher, P. 513.
Rhorer, L. v. 9.
Ribbert 412.
— Baum u. Rosenfeld 412.
Riche, J. A. 520.
Richet, Ch. 104. 156.
Richter, P. F. 59. 82. 595. 599. 601. 604. 605. 606. 607. 609. 611. 618.
Riecke, R. 113.
Riehl, M. 496. 606.
Riethus 596.
Rießer 104.
Rilliet, A. 90.
Ringer 127. 225.
— A. J. 109. 236. 275.
— u. Lusk, G. 236.
— W. E. 31. 176.
Ripper 446.
Ritter, A. 349.
Ritzmann, H. 297. 307.
Roberts 175. 181. 577.
Rockwood, E. W. 151. 359. 498.
Röhmann, F. 195. 215. 235. 353. 374. 378. 403. 414. 420. 485. 486. 538.
— u. Lummert, W. 378.
— u. Spitzer 538.
Rogozinski, F. 227.
Rohde 253. 562.
Rohmer, P. 235.
Rolla, C. 116.
Rolly 233. 596. 599. 604. 606. 617. 618.
— u. Meltzer 617. 618.
Romberg 170.
Rommel, G. 377.
Rona, P. 63. 66. 67. 90. 105. 203. 205. 207. 238. 334. 336. 362. 395. 396. 397. 485. 498. 499.
— u. Döblin, A. 207. 334.
— u. Ebsen, J. 395.
— u. Michaelis, L. 203. 362. 395. 498. 499.
— u. Müller, W. 67.
Ronchèse, A. 166.
Rose 21.
— U. 293.
— W. C. 122. 124. 126.
Rosell 10. 538. 539.
Rosenau 26.
— u. Anderson 26.
Rosenbaum 324. 327.
Rosenberg 470.
— H. 573.
— J. 327.
— S. 37. 41. 45. 193. 248. 353. 354.
Rosendahl, A. 591.
Rosenfeld, E. 19.
— F. 67.
— G. 275. 365. 374. 375. 379. 381. 382. 390. 399. 402. 403. 407. 408. 409. 410. 412. 416.
— u. Slosse, A. 403.
— R. 204.
Rosenheim, O. 176. 253. 357. 358. 562.
Rosenquist 240.
Rosenstein 360.
Rossi, G. 349. 350. 478.

Rosin, H. 278.
Rost 164. 212. 214. 513.
Rothmann, A. 128.
Rotky 173.
Roubitschek, R. 283.
Rovighi 618.
Rowald, J. 440.
Rowland 77.
Rubow, V. 7. 378. 405.
Rubner 58. 265. 387. 388. 392. 472. 475. 476. 482. 492. 508. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 521. 611.
— u. Heubner, O. 513.
Rudisch 260.
Rudó, C. 499.
— u. Cserna, St. 499.
Rübsamen 130.
— u. Gusikoff 130.
Rüdel 179.
Rüehl 56.
Rüdinger, E. 241. 305. 306. 307. 308.
Rütimeyer, L. 9.
Rumboldt 248.
Rumpf 240. 425.
Ryffel 441. 446. 447. 450.

Sachs, F. 429. 458.
Sahli 602.
Saiki, T. 213. 307. 448.
Saint-Martin, L. G. de 105.
Saito, T. 448.
— u. Yoshikawa, J. 448.
Salaskin, S. 16. 30. 51. 99. 103. 105. 154. 500.
— u. Kowalewski 500.
Salkowski, E. 74. 76. 77. 81. 88. 97. 124. 131. 143. 145. 157. 166. 207. 219. 227. 238. 276. 284. 291. 313. 316. 407. 412. 413. 448. 462. 469. 539.
— u. Neuberg, C. 313. 316.
— u. Yamagiwa 539.
Sallerin, Ch. 105.
Salomon, H. 164. 235. 237. 385. 429. 452. 461. 598.
Salomonsen, K. E. 138.
Salvioli 52.
Samuely, F. 20. 27. 51. 115. 147. 209. 394. 483. 525.
Saneyoshi, 313. 320. 470.
Sandgren, J. 203. 207.
Sandmeyer 248. 257. 353.
Santelle, W. T. de 307.
Sarakow 126.
Sarafoff, Z. 528.
Sasaki, K. 5. 145.
— T. 455.
Sato, T. J. 353.
Satta, G. 434.
Savaré, M. 145.
Sawitsch 30.
Sawjalow, W. 27. 30.
Saxl, P. 83. 84. 89. 115. 397. 398. 404.
— u. Fürth, O. v. 404.
Scaffidi, V. 158.
Scott, E. L. 259. 337.
Schade 335.
— H. 547.
Schäffer, G. 43.
— u. Terroine, E. F. 43.
Schaffer 166.
— Ph. A. 442. 603.
Schapirow 30.
Scharbad 248.
Schattke, A. 19.
Schauta 116. 369.
Schellenbach, H. 337.
Schenk, Fr. 204.
— M. 75.
Scheunert, A. 17. 18. 19. 23. 33. 71. 196. 197. 198. 199. 201. 202.
— u. Grimmer, W. 19. 199.
— u. Lötsch, F. 196.
— u. Rosenfeld, E. 19.
Schewket, O. 319.
Schiff, A. 6.
Schilling, B. 90.
— F. 200.
— H. v. 197.

Schittenhelm, A. 65. 66. 90. 114. 118. 122. 147. 148. 149. 151. 152. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 163. 164. 165. 168. 169. 173. 175. 178. 183. 436. 467. 484. 615.
— u. Bendix, E. 148.
— u. Brugsch, Th. 183.
— u. Katzenstein, A. 436.
— Weichhardt, W. u. Hartmann, F. 615.
— u. Wiener, K. 149. 161. 163.
Schlatter, C. 17.
Schläpfer, V. 68. 600.
Schlesinger, E. 78.
— W. 210. 214. 252. 436. 495.
Schliep, L. 440.
Schloß 617.
Schloßmann, A. 27. 417. 476. 505. 512. 513. 598.
— u. Engel, St. 27.
— u. Murschhauser, H. 476. 513.
Schlutz, F. W. 116.
Scholz 604.
Schönbein 522. 526. 544.
Schönborn, Graf E. v. 49.
Schöndorff, B. 105. 134. 219. 228. 247. 368.
— u. Grebe, F. 228.
— Imkersdorf, P. u. Franke, G. 219.
— u. Suckrow, F. 274.
Schüller, J. 276. 313.
Schütz, J. 14. 22. 33. 350. 351. 355. 356.
Schulz, Fr. N. 365. 374. 493. 566.
Schumm, O. 56. 81. 240. 290. 533.
— u. Hegler 290.
— u. Westphal, E. 533.
Schumberg 586. 593.
— u. Zuntz, N. 586.
Schumann, O. 202.
— u. Hegler, C. 202.
— -Leclerc 235.
Schumow-Simonowsky, Frau 20.
Schultze, W. H. 538.
Schur 125. 151. 160.
Schmid, J. 149. 155. 164. 165. 166.
Schmidt, J. u. Schittenhelm A., 164.
Schmidt 352. 429. 598. 602.
— A. 269. 353. 501. 502. 555.
— u. Lohrisch, H. 269.
— u. Meyer, H. 501. 502.
— F. 461.
— Fr. 385.
— J. E. 290.
— J. J. 189.
— -Nielsen, S. 27. 31.
— -Mühlheim 57.
Schmitz, E. 463.
— G. 439. 441.
Schmiedeberg, O. 96. 98. 99. 103. 108. 112. 282. 312. 539.
— u. Meyer, H. H. 312.
Schmoll 174.
Schrank, F. 299.
Schröder, W. v. 99. 100. 101.
Schrötter, H. v. 586. 587.
— u. Zuntz, N. 587.
Schrumpf, P. 20.
Schryver, S. B. 56. 79.
Schwalbe 409.
Schwarz, C. 16. 38. 40. 41. 48. 71. 258. 259. 299. 384. 610.
— L. 10. 365. 425. 428. 437.
— O. 24. 301. 305.
Schwarzschild, K. 574.
Schwenkenbecher 203. 283. 607. 613.
— u. Inagaki 607. 608.
— u. Tuteur 613.
Sedlmair 490.
Seegen 220. 234. 238.
Seelig, A. 291. 299.
Seemann, J. 50. 51. 52. 61. 127. 128.
Sehrt 327.
Seillère, G. 198.
Selig 248.
Seliwanoff 277.
Senator 353. 596. 602. 606.
— u. Richter, P. F. 606.
Senter 545. 546.
Seo, Y. 114. 178. 366.
Serana, C. 134.
— u. Percival, A. 134.

Sérégé, H. 223.
Setschenow 579. 581.
Sertoli 581.
Severin 204.
Shed 528.
Sherman 487.
— u. Hawk 487.
Shibata, K. 81.
— N. 403.
— u. Negamachi 408.
Shore, L. E. 563.
Siau, R. L. 272.
Siebeck, R. 568. 573.
Sieber, N. 334. 397. 398.
Sieg 280.
Siegert, F. 402. 476.
Siegfried, M. 14. 145. 449. 580. 581.
— Neumann, C. u. Liebermann, H. 581.
Sjöquist 20. 105.
Silbergleit, H. 248. 293.
Simaček 327.
Simon 197.
— u. Lohrisch, H. 197.
— C. E. 117. 118. 119.
— u. Campbell, D. G. J. 117. 119.
— F. 81.
— O. 84.
— S. 142.
Simpson, G. C. E. 327.
Singer, G. 367.
Sioto, P. 194.
Sivén, V. O. 151. 152. 162.
Skraup, Zd. H. 219.
Skutetzky, A. 126.
Slator, A. 339. 340.
Sleiswyk, J. G. 90.
Slonaker, J. R. 479.
Slosse, A. 332. 333. 334. 335. 336. 403. 473. 487.
— u. Waxweiler, E. 473.
Slowzoff, B. 27.
Slyke, D. D. v. 18. 60. 119. 142.
— u. Meyer, G. M. 60.
— u. White, G. F. 18.
Smetanka, F. 151.
Smit, H. J. 302.
Smith, L. 572.
Sobolowa, W. 445.
— u. Zaleski, J. 445.
Södermann, K. A. 106.
— u. Erikson, S. 106.
Sörensen 112. 119. 120.
Soetbeer, F. 161. 173. 600.
— u. Ibrahim, J. 161.
Soldin 51.
Solms 21.
Sommer 408.
Somogyi, S. v. 499.
Sondén 474. 487. 503. 517.
— u. Tigerstedt 474. 487. 503. 517.
Southard 26.
Spallitta, F. 206.
Spanjer-Herford, R. 538.
Speck, C. 518. 595. 601.
Spence, D. 207.
Spiro, K. 27. 427. 597.
Spitzer, W. 104. 147. 538.
Ssobolew 327.
— N. 448.
Stadelmann 432.
Stähelin 254. 255. 387. 478. 586. 596. 608.
Stanek, Vl. 67.
Stangassinger, R. 123. 128.
Staniewicz, W. 396.
Starkenstein, E. 211. 212. 300. 301. 302.
Starling, E. H. 7. 8. 36. 37. 38. 40. 41. 43. 194. 253. 331. 333. 345. 350. 353. 359.
Stauber, A. 43. 51. 105. 213. 487. 488.
Steenbock, H. 117.
Stefani 612.
Stein, G. v. 448.
Steinbeck, E. 90.
Steinitz, F. 282. 425. 513.
Stellwag 416.
Stepp, W. 38. 372. 486.
Steppuhn, O. 337.
— u. Schellenbach, H. 337.

Stern, F. 317.
— L. 159. 524. 525. 527. 528. 531. 535. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 613.
Steyrer 354. 596.
Steyskal, K. v. 317. 368.
— u. Grünwald, H. Fr. 317.
Stiles 494.
— u. Lusk, G. 494.
Stintzing 229.
Stoecklin, E. d. 527. 536.
Stohmann 196.
Stoklasa 321. 322. 324. 325. 329.
Stokvis 156.
Stolte, K. 114. 500.
Stookey, L. B. 90. 227.
— u. Jones, A. H. 227.
Storch, V. 420.
Straßner, B. 553.
Straub, W. 297. 307. 489.
Strauch, F. W. 23.
Strauß 179. 279. 425.
— u. Philippsohn 425.
— E. 109.
— H. 268.
Strich, M. 214.
Stübel, P. 114.
Strusiewicz, B. v. 67.
Stuve 387.
Suckrow, F. 274.
Sulima, A. Th. 16.
Sundberg 20.
Sundström, S. 476.
Suto 403.
Suwa, A. 66.
Svenson 387.
Szelkow 126.

Tachau, H. 107. 109. 111. 203.
Thär, W. 67.
Takahaschi, D. 203. 207.
Takeda 132.
Tallarico 548.
Tangl, F. 12. 223. 251. 256. 344. 364. 397. 398. 401. 492. 496. 498. 499. 502. 507. 512. 513. 516. 521.
Tangl, F. u. Erdélyi, A. 351.
— u. Farkas 401.
Tappeiner, H. v. 200. 351.
Tauber, S. 467.
Taylor, A. E. 31. 82. 179. 358. 408.
Tedesko, F. 104.
Terray, P. v. 592.
Terroine, E. F. 43. 356. 358. 359.
Teruuchi, J. 90.
Thermann, E. 265.
Thénard 544.
Thiele 387.
— u. Nehring 387.
— O. 145.
Thierfelder 403.
Thies 546.
— u. Wichern 546.
Thiroloix 248. 257.
— u. Jacob 257.
Thomas, K. 475. 485.
— L. 299.
Tiberti, N. 259.
— u. Franchetti, A. 259.
Tigerstedt, R. 220. 224. 232. 379. 399. 408. 472. 473. 474. 476. 487. 491. 493. 503. 515. 517. 520. 571. 611. 612.
— u. Johannsson 491.
Tissot, J. 563. 587. 589.
Tobler, L. 17. 33. 51. 586. 589.
— u. Weber, O. H. 589.
Töpfer, G. 62.
Török, B. 265.
Tollens 174. 317. 319. 320.
— C. u. Stern, F. 317.
Torup 579.
Totani, G. 469.
Touraine, A. 265.
Towles, C. 129.
— u. Voegtlin, C. 129.
Traube 395. 523. 600. 610.
Trendelenburg, P. 582.
Trillat, A. 535.
Trommsdorf 487. 488.
Truffi, M. 89.
Tscherniachowski, E. 248.

Tsuchija, J. 108.
Tuckett, J. L. 249.
Türkel, R. 220. 448.
Tunberg, T. 553.
Turck, F. B. 26.
Tuteur 613.

Udránsky, L. v. 117. 320.
Uffenheimer, A. 55.
Uhlik, M. 567.
Ulpiani, C. 163.
— u. Cingolini, M. 163.
Umber, F. 5. 117. 151. 168. 172. 173. 174. 179. 182. 189. 254. 261. 262. 268. 269. 270. 271. 277. 279. 284. 353. 387. 388. 389. 390. 391. 398. 433. 434.
— u. Brugsch, Th. 353. 398.
— u. Retzlaff, K. 174. 175.
— H. 267. 365.
Underhill, F. P. 156. 260. 275. 297. 306. 307.
— u. Closson, O. E. 297.
— u. Fine, M. 260.
— u. Hilditch, W. W. 306.
Unna 413.
— u. Golodetz 413.
Urano, F. 128.
Ustjanzew, W. 200.

Vahlen, E. 260.
Valenti, A. 497.
Vandeput, E. 332. 333.
Vandevelde, A. J. J. 55. 548. 549.
Vaughan, V. C. 498. 615.
Velich, K. 67.
Vernon, H. M. 41. 43. 51. 77. 79. 147. 156. 209. 324. 394. 397. 525. 538. 539. 560. 564.
Verploegh, H. 125. 126. 127. 129.
Verworn 116. 557. 558. 563.
Verzár, F. 223. 256. 411. 502. 562. 617.
Ville 353.
— J. 571.
— u. Derrien 571.
Vincent, Sw. 37. 247.
Virchow 179. 399. 415. 416.
Visintini, A. 248. 293.
Voegtlin, C. 15. 129.
Völtz, W. 67. 68. 420. 421.
Vogel, J. 285.
Vogelius 494.
Vogt 173. 487.
— H. 564.
Voit, C. v. 2. 126. 225. 254. 267. 353. 371. 399. 400. 404. 415. 472. 474. 481. 483. 487. 490. 492. 493. 518.
— E. 64. 400. 407. 485. 491. 494.
— u. Constantinidi 478.
— u. Pettenkofer 400.
— u. Zisterer, J. 64. 485.
— F. 225. 227. 229. 603.
— W. 279. 285.
Vollhard 46. 343.
Volovič, G. O. 604.

Wachsmuth, F. 23.
Wacker, L. 90. 204.
— u. Poly, F. 204.
Waele, H. de 55. 548. 549.
— u. Vandervelde, A. J. J. 55. 549.
Wärri, O. 598.
Wakemann, A. J. 83. 411. 438. 439.
— u. Dakin, H. D. 438. 439.
Waldschmidt, W. 46.
Waldvogel 403.
Wallach, O. 19.
Walpole, G. S. 122.
Walter 103. 209.
Warburg, O. 465. 556.
Ward, R. O. 589.
Warneken, G. 27.
Wartenberg 399.
Waschburn, A. L. 497.
Wassermann 89.
Watermann, N. 302.
— u. Smit, H. J. 302.
Waxweiler, E. 473.
Weber, O. H. 586. 589.
— S. 125. 127. 272. 489.
Weekers, L. 51.

Wegrumba, M. 12.
Wehrle, E. 223.
Weichhardt, W. 90. 615.
Weichselbaum 247. 260. 261. 412.
Weigert 362.
Weiland, W. 469.
Weinland, E. 18. 24. 50. 100. 194. 220. 224. 226. 232. 234. 323. 404. 496. 565. 594. 606.
— u. Lesser 323.
— u. Riehl, M. 496. 606.
Weintraud, W. 188. 189. 254. 267. 429.
— u. Laves 267.
Weiske 201.
— H. 67. 196.
Weiß 237. 238.
— A. 143.
— M. 136. 137. 138. 140. 141. 143.
— u. Weiß, A. 143.
— O. 344.
Wells, H. G. 78. 82. 83. 86. 162. 255. 407. 409.
— J. G. 159.
— u. Corper, H. J. 159.
Welter, A. 399.
Wendt, G. v. 418.
Wersilowa, M. A. 343.
Wertheimer, E. 37. 293.
— u. Battez, G. 293.
Westenrijk, v. 242.
Westhauser, F. 67.
Westphal, E. 533.
White, G. F. 18.
Whitley, E. 527.
Whitney, J. L. 255. 265.
Whymper 590.
Wichern 546.
— H. 553.
Widakowich, V. 369.
Wiechowski, W. 105. 109. 113. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 171. 178. 186. 187. 188. 210.
— u. Wiener, H. 159.
Wiener, H. 79. 147. 152. 153. 155. 156. 159. 168.
Wiener, K. 149. 161. 163.
Wilenko, G. G. 277. 294.
Wilheim, R. 290.
Willebrandt, E. A. v. 387.
Williams, H. B. 118. 507. 520.
— Riche, J. A. u. Lusk, G. 520.
— u. Wolf, C. G. L. 117.
Wilson, H. Sc. 440.
— M. B. 513.
Willy 416.
Wimmer, M. 494.
Windaus, A. 414.
Windrath, H. 66.
Winiwater, F. v. 348.
Winkler, F. 293. 531. 538.
— u. Kreidl, A. 293.
Winterberg 103.
Winternitz 374. 375. 416.
— H. 373. 417. 502.
— M. C. 148. 398.
— u. Meloy, R. 398.
— W. 598.
— u. Pospischil, O. 598.
Winterstein, H. 563.
Wirth 429.
— S. 434.
Wöhler 97.
Wohl, A. 338.
Wohlgemuth, J. 9. 27. 41. 42. 77. 83. 89. 100. 117. 119. 209. 210. 211. 212. 214. 217. 220. 224. 227. 232. 235. 237. 272. 286. 470. 500. 606.
— u. Benzur, J. 272.
— u. Strich, M. 214.
Wolf, C. G. L. 48. 106. 118. 266. 275. 487. 488.
— u. Osterberg, E. 106. 275. 487.
Wolff, E. 201.
— J. 527. 536.
— u. Stöcklin, E. de 527.
Wolfberg 231.
Woodyatt, R. T. 274.
Wynhausen, O. J. 252.

Yamagiwa 539.
Yamanouchie, T. 556.

Yeo 562.
Yoshida, T. 120.
Yoshikawa, J. 275. 448. 469.
Yoshimoto 76. 88.
Young 340.
Youssouf, H. 448.
Yukawa, G. 478.

Zadik 485.
Zaitschek 374.
Zak 248. 293.
Zaleski 103. 105.
— J. 445.
Zarichelli 539.
Zeehuyzen 437.
Zeynek, v. 568.
Ziegler 86. 186.
Zillner 407.
Zisterer, J. 64. 485.
Zoth 213. 608.
Zuelzer 258. 281. 282. 584.
Zuelzer, Dohrn u. Marxer 258.
Zuntz, N. 67. 68. 200. 243. 248. 272. 350. 392. 421. 472. 473. 474. 478. 491. 494. 504. 505. 506. 508. 509. 511. 512. 513. 514. 515. 517. 518. 521. 556. 571. 572. 573. 579. 581. 585. 586. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 596.
— u. Geppert 506.
— u. Hagemann 521.
— u. Lehmann 474.
— u. Levinstein, G. 592.
— u. Löwy, A. 579. 591.
— Knauthe u. Crohnheim 507.
— Markoff u. Müller, F. 572. 573.
— u. Oppenheimer, C. 504. 505.
— u. Schumburg 593.
— u. Thunberg 562.
— u. Vogelius 494.
Zunz 15. 41. 51. 71.
— u. Mayer, L. 51.

SACHREGISTER.

Abbauvorgänge, oxydative 163.
Abkühlungsglukosurie 294.
Abmagerung 246.
Abnutzungsquote 514.
Absorptionskoeffizient 574.
Abszesse 283.
Acceptor 523. 524.
Acholie 119.
Achroodextrin 193.
— aus Kartoffelstärke 216.
— ein ihm ähnlicher Körper im Harn 502.
Acidalbumin 15.
Acidität d. Magensaftes, Bestimmung 12.
Adenase 147.
Adenin 147. 148.
Adipocire 407.
Adrenalin 211. 212. 297. 562. 617.
Adrenalinämie 303.
— -diabetes 225.
— -glukosurie 212.
— -injektionen 299. 563.
Adsorbierende Medien 44.
Adsorption 211.
— v. Säuren in kapillaren Medien 13.
Adsorptionserscheinungen 11. 267. 578.
— -theorie 578.
— -vermögen d. Enterokinase 41.
— — gewisser Gewebsformen f. Harnsäure 181.
Äther 294.
— -extrakt, Abnahme im fetthaltigen Blut 362.
Äthylalkohol 276. 451. 551.
— Azetessigsäure daraus 427.
Äthylamin 469.
Äthylbuttersäure 430.
Äthylbutyrin 397.
Äthylhydroperoxyd 527. 528.
Äthylokrinin 38.
Äthylsulfid 466. 467.
Agar-Agar 269.
Agglutininbildung im Fieber 618.
Akapnie 590.
Akridin 459.
Akromegalie, Beteiligung der Hypophyse daran 309.
Aktivatoren 329.
Aktivität, funktionelle, der Organe im Hunger 79.
— d. Organe, physiologische 78.
Akzessorische Atmung 551. 552.
Alanin 45. 59. 60. 64. 92. 235. 236. 237. 434. 447. 448. 449. 451.
— Übergang in Milchsäure 447. 453. 451.
d-Alanyl-d-Leuzin 92.
d-Alanyl-l-Leuzin 92.
l-Alanyl-d-Leuzin 92.
l-Alanyl-l-Leuzin 92.
Alanylglycin 45.
d-Alanylglycin 92.
d-Alanylglycyl-glycin 91.
Albumin 21. 50. 61. 363. 490.
Albuminoide 23.
Albuminurie 368.
— nach parenteraler Eiweißzufuhr 497.
Albumosen 15. 16. 19. 41. 46. 50. 52. 54. 55. 56. 57. 59. 61. 62. 67. 72. 495.
— Anhäufung im Blute 72.

Albumosen, Auftreten im Harn 85. 604.
— bzw. Aminosäuren, Resorption v. 57.
— mit Tannin fällbare 58.
— Vorkommen im Blute 56.
— Weiterverarbeitung parenteral eingeführter 62.
— u. Peptone, Giftigkeit 57.
Albumosurie 614. 615.
Aldehyde 204. 313. 335. 338. 446. 459. 539. 551.
Aldehydabspaltung, oxydative aus Milchsäure 444.
— -best n. d. Jodoformmethode. 444.
— -zucker, isomere 278.
— n. Aminogruppen, Koexistenz 558.
Aldehydase 539, 540.
— Darstellung 539.
Aldol 341. 383. 427.
— -synthese 461.
Aleuronat 610.
— -brot 269.
— -mehl 269.
Aliphatische Seitenketten 455. 456.
Alkaleszenzänderungen, Rolle der 176.
Alkalibehandlung 434.
— -hydrolyse 81. 133.
— -mobilisierung 103.
— -therapie 433.
— -verarmung d. Organismus 436.
— -wirkung 450.
Alkalosis 101. 102. 103.
Alkaptonuriker 460.
Alkohol 38. 183. 203. 204. 220. 265. 313. 322. 324. 325. 328. 329. 335. 338. 339. 341. 409. 434. 525. 535. 539. 551. 562. 565.
— als Förderungsmittel d. Mast 392.
— Beteiligung an der Verbrennung 241.
— -bildung 323. 339.
— -einwirkung, Wirkung 363.
Alkohol, Enthaltsamkeit v. 475.
— -gärung bei anaërober Atmung 326.
— — 260. 321.
— Resorption a. d. Magendarmkanal 323.
— toxische Wirkung 183.
Alkohole mit gerader Zahl d. Kohlenstoffatome, keine Erhöhung der Zuckerausscheidung bei Phloridzintieren durch sie 276.
— mit ungerader Zahl d. Kohlenstoffatome, Erhöhung der Zuckerausscheidung bei Phloridzintieren durch sie 276.
— d. Zuckerreihe 228.
Alkoholismus 173. 183. 261.
— Beziehung zur Gicht 183.
— chronischer 364.
Alkyl, an Stickstoff gebundenes 133.
Alkylierung 466.
Allantoin 80. 148. 156. 157. 158. 159. 160. 162. 165. 167. 185. 539.
— als Endprodukt des Harnsäurestoffwechsels 157.
— — — d. Purinstoffwechsels 156. 162.
— Ausscheidung 156. 161.
— bei Autolyse der Hundeleber 80.
— Bestimmung 156.
— — nach Wiechowski 167.
— -bildung 150.
— -fraktion 157.
— Verhalten im menschl. Stoffwechsel 161.
— -zersetzung 158.
Alloxyproteinsäure 136.
— farblose 137.
— Fraktion, fällbar durch Bleiessig 137.
Aloin 533.
Alpinismus, Physiologie d. 566. 585.
Amboceptor 42. 333.
— thermostabiler 357.
Ameisensäure 332. 335. 336. 337. 338. 339. 341. 386. 446. 531.

Ameisensäure als Zwischenprodukt d. Zuckerspaltung 337.
— Oxydation 528.
— — zu Kohlensäure 542.
Amidartige Verbindungen zw. hohen Fettsäuren u. Aminosäuren 405.
Amide 68.
— Ersatzfähigkeit für Eiweiß 68.
— u. Aminosäuren 67.
— — — eiweißsparende Wirkung 67.
— — — Verhalten im Stoffwechsel 67.
Amidspaltende Fermente, Verbreitung 81.
Amidstickstoff 82.
Amin, alkyliertes 133.
Amine, flüchtige im Harn 133.
Aminoaldehyde 558.
Aminoazetat 69.
Aminobenzoesäure 97. 110.
— Anlagerung des Essigsäurerestes 465.
α-Aminobuttersäure 45. 75. 426. 464.
Aminogruppen, aliphatische 119.
— — Best. d. salpetrige Säure 60.
α-Aminokapronsäure 426.
Amino-n-Kapronsäure 464.
Aminophenol 461. 476.
Aminosäurestickstoff 82.
— Best. durch Formoltitration 142.
— Ermittlung 60.
Aminosäuren 45. 50. 53. 57. 58. 59. 60. 72. 73. 81. 83. 91. 92. 97. 98. 99. 104. 110. 114. 115. 117. 118. 120. 142. 145. 153. 235. 236. 426. 483. 484. 500. 580. 615.
— Abbau 457.
— — über die α-Ketosäuren 453.
— Abbau durch gärende Hefe 457.
— — oxydativer, ein umkehrbarer Prozeß 463.
— Abspaltung aus dem Eiweißmolekül 16.
— adsorptionshemmende Wirkung 181.
Aminosäuren, Ammoniakabspaltung durch Hefe oder Schimmelpilze 81.
— Anhäufung im Blute 72.
— Aufbau u. Abbau 465.
— Ausscheidung 96. 118. 119. 275.
— — beim Erwachsenen 116.
— — beim Säugling 115.
— — unter pathologischen Bedingungen 115.
— beim Abbau der Seide erhaltene 64.
— Best. quantitat. 119.
— bzw. Albumosen, Resorption 57.
— Durchtritt durch d. lebende resorbierende Darmwand 82.
— Einfluß auf Zuckerausscheidung u. Glykogenbildung 235.
— Formoltitration 53.
— -fraktion 116.
— Gehalt d. Blutes 59.
— im Blut 83.
— — Darminhalt 53.
— — Mageninhalt 53.
— — normalen Harn 114.
— nicht fällbare m. Tannin 58.
— optisch-aktive 45. 92.
— Paarung mit Harnstoffresten 469.
— Resorption 70.
— Synthetische Bildung im Organismus 69. 462.
— u. Ketosäuren, Verschiebung des Gleichgewichts 69.
— u. Salze, Ernährung damit 485.
— Übergang von α-Ketosäuren in sie 69. 111.
— Verarbeitung durch gärende Hefe 462.
— — — pflanzl. Organismen 462.
— Verhalten benzoylierter 110.
— vermehrter Übergang in d. diabet. Harn 265.
— -vermehrung auf Kosten des Harnstoffes 135.
— — im Harn 594.
— Verschwinden im Blut 60.
Aminostickstoff, Bestimmung 119.

α-Aminovaleriansäure 45. 426.
Aminurie 118.
— alimentäre 115.
Ammon, ameisensaures 99.
— brenztraubensaures, Übergang in Alanin 464.
— cyansaures 97.
— isopropylbrenztraubensaures, Übergang in Leucin 464.
— karbaminsaures 96.
— α-ketobuttersaures Übergang in α-Aminobuttersäure 464.
α-Keto-n-kapronsaures, Übergang in Amino-n-Kapronsäure 464.
— kohlensaures 96. 99.
— milchsaures 154.
— phenylbrenztraubensaures, Übergang in Phenylalanin 464.
Ammoniak 73. 81. 98. 99. 101. 110. 133. 135. 153. 166. 186. 188. 320. 331. 407. 435. 436.
Ammoniakabspaltung, autolytische aus Säureamiden 81.
— — aus Aminosäuren 81.
— durch Hefe oder Schimmelpilze aus Aminosäuren 81.
Ammoniakausscheidung 101. 102.
— bei Lebererkrankungen 101.
— — im Harn 433.
— u. Azidose 435.
— Ursachen d. vermehrten 436.
Ammoniak, durch Hydrolyse entstehend 81.
— -gehalt d. Harnes 435.
— -salze 153.
— Übergang in Harnstoff 433.
— Verhältnis z. Harnstoff 605.
Ammoniumazetat 68. 111.
— -chlorid 133. 166.
— -karbamat 99. 100. 103. 466.
— milchsaures 154.
— -persulfat 467.
— -urat 166.
— -zitrat 68.
Ammonsalze 100. 103.
— als Eiweißquelle 68.
Ammonsalze, Eiweißsynthese daraus 67. 68.
— Umwandlung zu Harnstoff 99.
— -zufuhr 69.
Ammonsulfat 138. 442. 467.
Amphibien 18. 152.
Amphioxus 18.
Amylalkohol 276.
Amylester, salicylsaurer 397.
Amylnitrit 222. 294.
Amylsalizylat 397.
Anämien 364.
Anaphylaktische Methode 54.
Anaphylaxie 26. 55. 94. 499. 500.
Anaphylaxine 498. 499.
Angina 261.
Anhydrid-Theorie 96. 98.
Anilin 459. 553.
Anorganische Salze 480.
Anoxybiose 324.
— v. Ascariden u. Regenwürmern 323.
Anoxybiotische Glykogenzersetzung 565.
— Lebensprozesse bei Tieren 565.
— Prozesse 564.
Anthrachinonderivate 616.
Antiferment 24. 25. 44. 54. 80. 87.
Antikatalase 548. 549.
— zerstörende Wirkung auf die Katalase 549.
Antiketogene Substanzen 427. 434.
Antikörper 55.
— Produktion 618.
Antileukoproteasen 86. 87.
Antimon 409.
Antipankreatin 257. 258.
Antipankreatinserum 257.
Antipepsin i. d. Magenschleimhaut 24.
Antipneumin 551.
Antipyretica 602. 614.
— Wirkung 614.
Antisepsis, Schwierigkeit bei Autolyseversuchen 76.
Antitrypsin 48. 87.

Antitrypsinbehandlung v. Eiterungen 87.
Antoxyproteinsäure 136. 142.
— -fraktion d. Quecksilberazetat i. saurer Lösg. fällbar 137.
Antrumperistaltik, Sistierung d. normalen 344.
Apfelsäure 536. 551. 552.
δ-Arabinose im Harn 286.
λ-Arabinose 287.
Arabinose 285. 286. 288. 337. 338. 470.
— inaktive 286.
— — Spaltung in ihre Komponenten 286.
— Überführung in ein Diphenylhydrazon 288.
— u. Galaktose, Zusammenhang 287.
Arabonsäure 337. 338.
Arbeitshypertrophie d. Muskeln 391.
Arginase 75. 104. 123.
— Wirksamkeit 104.
Arginin 83. 112. 117. 118. 130.
— Entstehung d. Kreatins dar. 130.
— -komplexe 104.
— razemisches 104.
Arnoldsche Reaktion 134.
Aromatische Paarlinge Ausscheidung 315.
— Produkte d. Pflanzennahrung 107.
— Substanzen, Menge im Harn ausgeschiedener 313.
Arsen 89. 222. 409.
— -säure 553.
— -wasserstoff, Vergiftung damit 115.
Arsenige Säure 553.
Arteria renalis, temporäre Unterbindung der 299.
— vertebralis 294.
Arteriosklerose 261.
— Rolle bei Diabetesformen 261.
Artischocken 268.
Asparagin 67. 68. 81. 82.
— -säure 235. 236. 237. 470.
— -spaltung, autolytische 81.
Assimilationsgrenze für Galaktose 225.
Assymetrisches Kohlenstoffatom 92.
Atemgröße, Vermehrung 589. 590.
Atmung d. Pflanze, anaërobe 322. 323. 325. 326.
— einzelner Organe, quantitative Untersuchung 559.
— Veränderungen der 589.
Atmungsenzyme im Pflanzenreich 542.
— -vorgänge d. Nervensystems 563.
Atophan 188. 189.
Atoxyl 556.
Atropin 260. 616.
— Unerregbarkeit der Sekretionsnerven 293.
Aufschließung pflanzlicher Nahrung, 480.
Auslösungsmechanismus 70.
Ausscheidungskoeffizienten 265.
Autodigestion 74.
Autointoxikation 85. 493.
Autolysat v. Eiter 87.
— — Lymphdrüsen 85.
Autolyse 61. 74. 75. 78. 79. 80. 83. 88. 89. 128. 157.
— Abhängigkeitsverhältnis zur vitalen u. postmortalen Säureanhäufung 88.
— aseptische 76.
— Bedeutung f. pathologische Vorgänge 82. 84.
— — — regressive Veränderungen im Organismus 84.
— — — Verflüssigung u. Resorption pneumonischer Exsudate 84.
— Beeinflussung durch äußere Faktoren 87. 88.
— b. Tieren, d. vor d. Tode gehungert haben 79.
— durch Phosphor gesteigerte 83.
— ein komplexer Vorgang 75.
— -erscheinungen 74.
— Förderung durch Erdalkalimetalle 89.

Autolyse, Förderung durch kolloidale Metalle 89.
— Hemmung der 89.
— in den Geweben lebensschwacher Kinder 78.
— ist sie die Fortsetzung eines vitalen Vorganges 77.
— Latenzstadium 79.
— m. Darmschleimhaut 82.
— postmortale 79. 398.
— Steigerung 83, 90.
— Steigerung d. Radium 89.
— — — Säure 88.
— Vermehrung des Alkoholgehalts dadurch 323.
— Verstärkung durch Säuren 88.
— -versuche 82.
— — Schwierigkeit der Antisepsis 76.
— von Körnerfrüchten 199.
— Zuckerbildung dabei 234.
Autolytische Ammoniakabspaltung aus Aminosäuren 81.
— — aus Säureamiden 81.
— Asparaginspaltung 81.
— Fermente 52. 53. 56. 78. 79. 83. 86.
— Neubildung höherer Fettsäuren im Preßsaft der Larven v. Calliphora 404.
— Organfermente 51.
— Spaltung v. Gewebseiweißkörpern 81.
— — — Organlezithiden 85.
— Tätigkeit i. einer funktionierenden Milchdrüse 78.
— Veränderungen 85.
— Vorgänge, Beziehungen zu bakteriellen Vorgängen 85.
— — physiologische Bedeutung 77.
— — postmortale 128.
— — Steigerung der 115.
Autoxydabilität 554.
Autoxydable Stoffe 523.
Autoxydation d. Thiophenols 554.
Autoxydator 524.
Azetaldehyd 339. 341. 383. 384. 427. 438. 451. 457. 543.
— Synthese zu Azetessigsäure 427.
Azetessigsäure 255. 385. 386. 423. 425. 427. 430. 432. 433. 438. 439. 441. 442. 451. 453. 456. 461. 494. 605.
— -abbau 429.
— -abnahme 429.
— Ausscheidung als Alkalisalz durch d. Niere 439.
— -bildende Funktion, Änderung beim pankreasdiabetischen Hund 428.
— -bildung aus Kapronsäure 434.
— kein normales intermediäres Stoffwechselprodukt 437.
Azeton 256. 313. 385. 386. 423. 425. 428. 429. 430. 432. 439. 440. 441. 442. 446. 468. 551. 605.
— Anlagerung v. Natriumbisulfit 440.
— -ausscheidung, Steigerung der 426.
— — verminderte 258.
— Best. in Gegenwart v. Traubenzucker 440.
— -bildner 426. 431.
— -Bildung 436.
— — d. Oxydation v. Eiweißkörpern 430.
— — durch Säuren mit gerader C-Atomzahl 385.
Azetonkörper 434. 494. 605. 606.
— Ableitung aus Verbindungen mit verzweigten u. zyklischen Ketten 429.
— als Durchgangsstufe 438.
— Anhäufung davon im Organismus 432.
— Ausscheidung 127.
— — Vermehrung durch Aufnahme v. Nahrungsfett 424.
— — u. Einschmelzung v. Körpereiweiß, Parallelismus zwischen 424.

Azetonkörper beim Coma diabeticum 432.
— Best. quantitat. 439.
— Beziehung z. Fettzerfall im Organismus 423.
— — zu normalen Fettsäuren 429.
— -bildner, Fettsäuren mit gerader Zahl v. Kohlenstoffatomen 426.
Azetonkörper, Bildung 430. 431. 434. 461.
— — Beziehung z. Körper- u. Nahrungsfett 424.
— Elimination der 126.
— Entstehung aus niederen Fettsäuren mit gerader Kette 425.
— gegenseitige Beziehungen zueinander 436.
— im Hungerharn 495.
— interessante Beziehungen z. Auf- u. Abbau hoher Fettsäuren 438.
— Überführung im Organismus in Kohlehydrate 431.
— Ursprung der 455.
— vermehrte Ausscheidung 428. 436.
— vermehrte Bildung 428.
— Zusammenhang i. Auftretens mit Umsetzung d. Neutralfettes 366.
— — mit d. Fettzerfall 439.
Azeton u. Azetessigsäure, getrennte Bestimmung 440. 441.
— u. Essigsäure, Best. 439.
— Umsetzung mit alkalischer Jodkaliumlösung zu Jodoform 439.
Azetonurie bei Streptokokkeninfektionen 605.
Azetophenon 111. 456.
Azetylalanin 466.
Azetylaminobenzoesäure 110. 461.
Azetylenhämoglobin 579.
Azetylierungsvorgänge im Tierkörper 465.
Azetylphenylaminoessigsäure 466.
Azetylzahl, ein Maß für d. Gehalt eines Fettes an freien Hydroxylgruppen 378.
Azidität 35.
Azidose durch Kombination v. Phloridzinvergiftung u. Hunger 432.
— u. Fettzerfall 605.
— Steigerung im Gefolge d. Kohlehydratentziehung 434.
Azidosis 101. 103. 127. 135. 246. 255. 266. 267. 275. 424. 432. 433. 436.
— eine Folgeerscheinung des Fettzerfalls 255.
— Parallelismus zur Kreatininausscheidung 127.
Azidotische Prozesse 101.
Azophenrot 139.

Bacillus acidi urici 163.
— fluorescenz liquefaciens 384.
— pyocyaneus 406.
Bacterium coli, Verfütterung v. Bouillonkulturen 26.
— — Impfung damit 233.
Bäder, Einwirkung heißer 598.
Bakterien 42. 86. 158. 323. 324. 325. 327.
— als Energiequelle 199.
— spaltende Wirkung 149.
— -proteine 615.
— Tätigkeit 407.
— Wirkung 114. 328. 448.
Bakterielle Vorgänge 85.
Ballast u. lebendige Substanz im Körper 389.
Ballonfahrten 587.
Bantingkur 389. 390.
Bariumoxalat 12.
Baryt 105.
— -salze, unlösl. 135.
Batrachierlarven 496.
Bauchspeicheldrüse, Beziehung zu d. Kohlehydratstoffwechsel 326.
— totale Exstirpation 245.
— Funktionsstörung 260.
— wirksames Prinzip 258.
Baumwollsamenöl 417.

Bence-Jonessches Proteid 55.
Benzaldehyd 523.
Benzidin 533.
Benzidinmonosulfosaures Natron 530.
Benzoesäure 106. 107. 108. 110. 111. 112. 113. 188. 460. 468. 524.
— -darreichung b. Menschen 108.
— substituierte 467.
— Ursprung 107.
Benzol 313. 459.
Benzolderivate 431.
— Verhalten im Organismus 458.
Benzoyl-leucin 110.
— -essigsäure 456.
— -peroxyd 523. 524.
Bergkrankheit 587. 590. 593. 594.
Berkefeld-Filter 198.
Bernsteinsäure 75. 76. 341. 552.
Bettruhe 509.
Beuteltiere 31.
Bewußtseinsverlust 591.
Biogen 557.
— -theorie 557.
Bisulfitaddition 444.
Bitterstoffe 269.
Biuretfreie Substanzen 61.
— -gebende Substanzen 95.
— -probe 77.
— -reaktion 50. 63. 66. 78. 135.
Blausäure 115. 551. 558.
— u. Nitrile, Umwandlung in Rhodanverbindungen 468.
Blei, ammoniakalisches 289.
Bleiessig 136. 137. 167. 320.
Bleikarkonat 289.
Bleioxyd 533.
Bleiperoxyd 524.
Bleisalze, unl. in verd. Essigsäure 137.
Bleivergiftung, chronische 174. 183.
Blut 83. 99. 115. 142. 169. 175. 177. 178. 180. 207. 214. 226. 234. 249. 252. 273. 274. 276. 280. 298. 490. 555. 607.
Blut, Abhängigkeit d. Sauerstoffaufnahme v. d. Sauerstoffspannung 575.
— Abnahme d. Hämoglobingehaltes 617.
— Albumosegehalt des 615.
— -alkaleszenz 176.
— Herabsetzung bei Coma diabeticum 433.
— Verringerung 577.
— — -zunahme 592.
— Alkalikarbonat darin 579.
— Anreicherung mit fettartigen Substanzen während der Schwangerschaft 368.
— bakterizide Kraft 618.
— -beschaffenheit b. d. Phosphorvergiftung 83.
— Bestimmung der Reduktionskraft des vergorenen 206.
— diabetisches 267.
— -diastase 215.
— — Pankreas als Quelle 215.
Blut, Eindickung 588.
— Einfluß d. Temperatur 576.
— Eisengehalt des 569.
Blutdruck 297.
— Einfluß des 70.
— -erniedrigende Substanz in Darmextrakten 40.
— -senkung 39.
— steigerndes Chromogen 301.
— Steigerung 563.
»Blutdrüsen«, Ausschaltung 308.
Blutegel 565.
— -extrakt 222.
Bluteiweißkörper 179. 206. 481.
— Selbstverdauung 56.
Blutextrakte, Reduktionsvermögen, Zunahme nach hydrolyt. Spaltung 317.
Blutfarbstoff 532. 534. 566. 574. 580.
— eisenhaltiger 336.
— katalytische Wirkung d. 541.
— Farbstoffkomplexe des 534.
— kristallisierter 568.

Blutfarbstoff, Peroxydasennatur 531.
— roter 540. 566. 568. 569.
— Sauerstoffübertragung 532.
— Wertigkeit d. Eisens darin 570.
— -ferment, Bildung d. glykolytischen 333.
Blutfett 406.
— -gehalt, Vermehrung d. 382.
— -fibrin 544.
Blutgasanalyse 559. 562.
— Methodik der 571.
— Verfahren 560.
Blutgase 566. 571.
— Veränderung in d. Zusammensetzung 559.
Blutgasotonometer 571.
Blutgaspumpe 571.
Blut, Gehalt außer Glukose an anderen Kohlehydraten 206.
— -gehalt d. Organe 530.
— Gerinnbarkeit 57. 83.
— -gerinnung 29.
Blutglykolyse beim Diabetiker 332.
— kein alkoholischer Gärungsvorgang 332.
Blut, Herabsetzung d. Sauerstoffbindungsfähigkeit 577.
Blutkörperchen 556. 575.
— Neubildung roter 588.
— Permeabilität roter 207.
— rote 207. 334.
— — Zuckergehalt der 207.
— Sauerstoffbindungsvermögen 555.
— Verteilung 588.
— weiße 86.
— Zunahme d. roten im Höhenklima 587.
Blutkohle 203.
Blutkohlensäure 175.
Blut, Kohlensäurebindung darin 579.
— Kohlensäureverarmung 590.
Blutkolloide, eiweißartige 202.
Blutkreatin 128.
Blutkristalle 567.
Blutlaugensalz, gelbes 536.
Blut, lipolytische Funktion 362.
Blutnachweis, forensisch-chemischer mit Hilfe v. Peroxydasereaktionen 533.
— -plättchen 556. 616.
— -plasma 86. 207.
— — Gehalt an fettartigen Substanzen 266.
— — Veränderung 607.
Blutprobe 527.
Blut, Säureanhäufung darin 592.
— Sauerstoffbindung darin 574.
— Sauerstoffbindungsvermögen d. frischen 575.
— -serum 54. 87. 88. 94. 142. 169. 195. 215. 303. 535. 552.
— artfremdes 498.
— Diastase u. Maltase darin 215.
— diastatisches Ferment des 213.
— kochbeständige diastaseverstärkende Substanz darin 217.
— Proteolytisches Vermögen d. 94.
— -traubenzuckergemische, Ernährung damit 499.
— unkrogulable N-haltige Körper dess. 58.
— Spannungskurven 575.
— -spektren, photometrische Best. d. Intensitätsverteilung 573.
— Stoffe von Säurecharakter darin 579.
— -transfusion u. Parabiose 249.
— u. tierische Säfte, Alkaleszenz 335.
— Ungerinnbarkeit 39.
— -untersuchung forensische 533.
— — ultramikroskopische z. Zeit der Fettresorption 361.
Blutumlauf, Beschleunigung 589.
Blutveränderung im Fieber 607.
— Verminderung d. lipolytischen Vermögens 267.
Blutweg 249.
Blutzellen, farblose 334.
— u. Serum, Austauschprozesse zwischen 581.
Blutzucker 191. 202. 204. 205. 206. 207. 263.

Blutzucker, Assimilation v. d. Geweben 254.
— -bestimmung 202. 203.
— Existenz d. freien 204. 205.
Blutzuckergehalt 271. 274. 298. 606.
— beim nebennierenlosen Kaninchen 305.
— Steigerung 274.
Blutzucker, in kolloider Bindung 273.
— kolloidale Bindung 204.
— -niveau 299. 309.
— — Erhöhung nach Suprareninapplikation 298.
— virtueller 333.
— -werte 292.
— — beim Diabetes 264.
— zunahme 234.
Bonzen, japanische 478.
Braunstein 113. 444.
Brechungsindex, Bestimmung des46.
Brenztraubensäure 338. 451. 453. 457. 464. 466.
— als Zwischenprodukt 453.
— Vergärung durch Hefe 453.
Brenzschleimsäure 468. 469.
Brom 441. 533.
— -benzol 465.
— -phenylmerkaptursäure 465.
— -phenylosazone 318.
— -wasser 91. 113.
— -wasserstoffsäure 10.
Brotsurrogate für Diabetiker 268.
— kohlehydratärmere 269.
Bürzeldrüse der Wasservögel 420.
Buthylalkohol 276.
Butter, Gehalt an flüchtigen Fettsäuren 376.
Buttersäure 76. 201. 341. 385. 419. 425. 426. 427.
— Entstehung aus Hexosen oder Milchsäure 341.
— -gärung 322. 341. 383.
— — Mechanismus 341.
— -vergiftung 426.
Butter, z. Zwecke der Ernährung v. Zuckerkranken 426.
Calciumchlorid 562. 577.
Calciumverbindungen d. Fettsäuren, Löslichkeit 346.
Cantharidin, Aufhebung der Durchgängigkeit der Nierengefäße für Zucker 292.
— -vergiftung 291.
Capanna Margherita 586. 589. 592.
Chinasäure 107. 188.
— Übergang in Benzoesäure 460.
Chinin 89. 602.
Chinolin 459.
Chinolincarbonsäuren 188.
Chinolinchinon 459.
Chitin 230.
— -spaltung, Glukosamin dabei 230.
Chitose 225.
Chlor 533.
Chloral 255. 287. 313. 461.
Chloralhydrat 38.
Chlorcalciuminjektionen 299.
Chlornatrium 581.
Chlorocuorin 535.
Chloroform 76. 113. 222. 294. 327. 409. 562.
— -injektionen 283.
— -vergiftung 83.
— -wasser 74.
Chlorose 588.
Chlorretention 609. 610.
Cholelithiasis 283.
Cholerabazillen 85.
Cholesterämie 366.
Cholesterin 20. 65. 267. 359. 366. 368. 372. 408. 414.
— Digitoninbestimmungsmethode 414.
Cholesterinester 413. 414.
— im Blutfett 413.
— in Epidermisschuppen 413.
— Trennung v. Glyzerinestern u. Lipoiden 414.
— im Hautfett 413.
— im Wollfett 413.
— -spaltendes Enzym i. d. Leber 414.

Cholesterinesterverfettung 413. 414.
Cholesterinsteatose 414.
Cholin 39. 40. 41. 85. 132. 305.
Cholsäure 112. 118. 357.
Chordareizung 563.
Chorda tympani 274.
Chondroitinschwefelsäure 145.
Chorionzottenbestandteile 94.
Chrom 299.
Chromaffines System 268. 308. 311.
Chromglukosurie 292.
Chromogen 136.
— blutdrucksteigerndes 301.
Chromogene, zyklische 527.
Chylurie 368.
— Kombination mit Glukosurie 249.
Chylusbahnen, Füllung mit milchigem Inhalt 350.
Chylusgefäße u. Harnwege, abnorme Verbindung zwischen 368.
Chymosin 26. 31.
Chymus 34. 35.
Cinchoninsalz d. Glukuronsäure 318.
Coenzym 340.
Coma 267.
— Alkalibehandlung des 433.
— diabeticum 423. 424. 427. 432. 433. 435.
— — eine Säureintoxikation 432. 592.
Colchicin 188.
Colostrumbildung 281.
Corpus striatum 603.
— — Verletzung 612.
Crustaceen 349.
Crusta phlogistica 607.
Cyanhämoglobin 579.
Cyanose 591.
Cyanradikale im lebendigen Eiweiß 557.
Cyansäure 97.
— -theorie 96.
Cyanwasserstoff 547.
Cyklostomen 18.
Cyprinoiden 18.
Cystein 118. 554.
Cystein, Paarung mit Halogenbenzol u. Essigsäure 465.
— Übergang in Cystin 554.
Cystin 118. 119. 554.
— im Harn 117.
Cystinurie 118. 119.
— u. Diaminurie 117. 118.
Cytasen 198. 199.
— pflanzliche 199.

Darm 149. 194. 198.
— -abschnitte, Ausschaltung einzelner 70.
— -atmung 585.
— -bakterien, Rolle der 68.
— -blutgefäße 62.
— -chymus, Fermentgehalt 70.
— Eiweißfäulnis 107.
— Eiweißspaltung 51.
— Eiweißverdauung 50.
— -epithelzellen, Steigerung d. resorptiven Aktivität d. Galle 360.
— -extraktivstoffe 61.
— -fäulnis 317.
— -fermente 149.
— -fisteln, Technik der 70.
— Gärungsvorgänge darin 285.
— Grenzen d. Eiweißspaltung darin 52.
— Infektion 261.
Darminhalt, alkalischer 158.
— Aminosäuren darin 53.
— Stickstoffverteilung darin 70.
— Übertritt in d. Magen 34.
Darm, kondensatorische Vorgänge darin 60.
— -nekrose 246.
— -peristaltik 39.
— Resorption v. Eiweißderivaten daraus 54.
— — — Rohr- u. Milchzucker 226.
Darmsaft, diastatische Wirkung 193.
— Erepsin darin 52.
— Fermente des 149.
Darmschleimhaut 52.
— Autolyse damit 82.

Darmschlingen, Methode der isolierten 351. 352.
— -sekret 70.
— -störungen bei Säuglingen 317.
— Überschwemmung mit rohen Eiern 54.
— Umfang der Eiweißspaltung darin 52.
— -wand, Durchtritt v. Aminosäuren d. d. lebende, resorbierende 81.
Degeneratio adiposogenitalis 311.
Degeneration, trotz fettiger Infiltration 410.
Dehydrierung hydroaromatischer Verbindung 459.
Dellenbildung i. e. Leimplatte 396.
— i. e. Wachsplatte 396.
Depotfette 377. 409. 416.
— Wanderung 409.
Depressionsstadium, anakritisches 172.
— postkritisches 172.
Desamidasen 81. 75. 147.
Desamidierung d. Purinbasen 149. 150.
Desamidierungsvorgänge i. d. Darmwand 102.
Desamidierende Fermente 80.
Desaminierungsvorgang, hydrolytischer 463.
— -vorgänge im Organismus 461. 462.
Dextrinase 216.
Dextrose 225. 226. 251. 255. 263. 281. 314. 331. 337. 340.
— Assimilation 268.
— Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd 314.
— Stoffwechsel 287.
— Übergang in Galaktose i. d. Milchdrüse 470.
— Vermehrung im Harn diabetischer Tiere nach Galaktosezufuhr 269.
Diabète gras 266.
Diabetes 116. 126. 195.246. 266. 267. 270. 297. 315. 364. 411. 424. 426. 436. 605.
— adrenalinogener 305.
— anatomische Leberveränderungen dabei 261.
— — Ursache in Veränderungen der Inseln 247.
— u. Ausfall der Pankreasfunktion, Zusammenhang 245.
— Bedürfnis nach Kohlehydraten 242.
— bei Menschen u. Tieren 239.
— der Fettleibigen 266.
— diätetische Therapie 268.
— echter 279. 307.
— echter, nach nervösen Störungen 262.
— — menschlicher, Beziehung zum Pankreas 262.
— -forschungen 428.
— Gesetze der Zuckerausscheidung 242.
— Gleichgewichtsstörungen zwischen Drüsen mit innerer Sekretion 268.
— große Zuckerausscheidung nach großer Fettzufuhr 242.
— lipogener 266.
— maskierter 266.
— medikamentöse Therapie 270.
— menschlicher 231. 244. 245. 260. 264. 266. 364.
— — als Spezialfall eines Pankreasdiabetes 262.
— Pankreastherapie 259.
— pankreatogener 305.
— Symptome 246.
— Therapie des menschlichen 258.
— Toleranzgrenze für Lävulose u. Dextrose 279.
— u. Fettsucht, Zusammenhang 266.
Diabetesniere 413.
Diabetiker 332. 433.
— lebende, durch Punktion ihnen entnommene Leberstückchen 263.

Diabetiker, Nahrungsmittel 268.
— Respirationsversuche bei 267.
— Sauerstoffverbrauch, erhöhter beim 268.
Diabetische Lipämie 266.
Diabetischer Organismus, Herabminderung d. Oxydationsvorgänge 267.
Diäten, japanische 477.
Diäthylmethylsulfiniumbase 467.
Diaethylmethylsulfiniumhydroxyd 131.
Diäthylsulfid 131.
Dialursäure 154.
Diaminopropionsäure, Übergang in Glyzerinsäure 462.
Diaminurie 117. 118.
Diastasen 208. 209. 214. 216.
— bei Embryonen 213.
— Bestimmung im Gewebe 210.
— Best. in Organen 211.
— Einwirkung auf verschiedene Stärkearten 215.
Diastasegehalt der Leber beim Diabetes 263.
— in Organen 211.
Diastasen, inaktivierte, reaktivierende Wirkung gewisser Salze 217.
— Inaktivierung durch Dialyse 217.
— Reindarstellung 216.
— Ursprung 213.
— -vermehrung i. d. Niere 272.
— Vorkommen 216.
Diazobenzolsulfosäure 144.
Diazokörper 144.
Diazoreaktion d. Harnes 143.
— des Urochromogens 139.
— Ehrlichsche 136. 137. 138. 140. 143.
— im Harne Fiebernder 605.
Diazoreagentien 136.
Didelphys 31.
Digitalin 562.
Diglycylglycin 45.
Dimethylakrylsäure 430.
Dimethylamidobenzaldehyd 12.
Dimethylguanidin 131. 132.
Dinatriumphosphat, Relation z. Mononatriumphosphat 179.
Dinatriumurat 175.
Dioxyazeton 340. 452.
— als Zwischenprodukt d. alkoholischen Gärung 340.
— — — der Hefengärung 452.
Dioxybuttersäure 335.
1,3 Dioxynaphtalin 319.
Dioxyphenole 467.
Dipeptid 35. 45. 92. 93. 118.
Diphenylamin 278.
— -reaktion 320.
Diphtherie 115. 618.
— -toxin 26. 84. 94.
Diphenylrosanilin, Spritblau 46.
Disaccharide 194. 329.
— Aufbau aus Glukosemolekülen 215.
— Fermentative Spaltung im Blut 502.
— Schicksal d. 194.
Disposition, gichtische 177.
Dissoziation, hydrolytische 13.
Dissoziationsspannung d. Oxyhämoglobins 590.
Diurese, kräftige nach Koffein 299.
— künstlich hervorgerufene 564.
— -steigerung 299.
Diuretinversuche 301.
Dolium galea 11.
Doppelzucker 195. 201. 226.
— u. Polysaccharide, Verhalten 226.
— Spaltung des in d. Blutstrom gelangten 226.
Dotterfett, Jodbindungsvermögen 377.
Dreikohlenstoffkomplex 153.
Drüsen 490.
— -magen 19.
— mit innerer Sekretion, Beziehungen z. Kohlehydratstoffwechsel 296.
— — — — acceleratorische Funktion 308.

Drüsen mit innerer Sekretion, retardive Funktion 308.
— — — — Wechselwirkung 308.
— ohne Ausführungsgang 247.
— -tätigkeit, Steigerung 151.
Ductus choledochus 100. 222. 352.
— thoracicus 249. 346. 350. 360. 361. 362.
Ductuslymphe 249.
Dünndarmschlinge, überlebende 52.
Duodenaldiabetes 247.
Duodenalfisteln 33. 34.
Duodenalschleimhaut 77.
Duodenum 247. 248.
— -inhalt, Rückströmung i. d. Magen 344.
— Übertritt des sauren Mageninhaltes in dasselbe 36.
— Verätzung 248.
Durchblutung überlebender Organe 330.
— -verfahren d. überleb. Warmblüterherzens 562.
— -versuche 98. 99. 108. 154. 223. 234. 252. 274. 330. 331. 385. 411. 413. 426. 427. 428. 434. 437. 449. 463. 464. 466. 562.
— — in toten Muskeln 331.
Durchschneidung d. Halsmarkes 246.
— der Vagi u. Sympathici 246.
Dyspnöe 590. 591.
— nach Lungenexstirpation 584.
Dysoxable Stoffe 523.
Dyszooamylie 251. 262.

Echinochrom d. Seeigel 535.
Ecksche Fistel 100. 101. 102. 151. 158. 223. 297.
Edelmetalle kolloidale 544.
Edestin 21. 46. 487.
Ehrlichsche Diazoreaktion 136. 137. 138. 143.
Ei d. Huhnes 155.
— Seidenspinners 155.
Eieralbumin, krystallisiertes 487.
Eiereiweiß 70. 72. 497. 498. 558. 615.
Eiereiweiß, subkutane Einspritzung damit 615.
Eierfett 406.
Eihüllen des Frosches u. d. Cephalopoden 230.
Eingeweidewürmer 565.
— Resistenz gegen Magen- u. Darmfermente 24.
Eisen 480.
— Bedeutung für tierische Oxydationen 557.
— Mehrausscheidung 588.
Eisenchlorid 442.
— -reaktion z. Nachweis v. Azetessigsäure im Harn 433.
Eisenpeptonmethode, Siegfrieds 145.
Eisenverbindungen 533.
— komplexe 532.
Eisenvitriol 578.
Eisen, Wertigkeit im Blutfarbstoff 570.
Eiter 533.
Eiterungsvorgänge 86.
Eiweiß s. a. Eiweiß-Körper 50. 55. 62. 63. 64. 92. 98. 99. 101. 130. 220. 230. 232. 235. 238. 241. 371. 391. 392. 401. 421. 517.
— abgebautes 65.
— aktives 557.
— artfremdes 497. 498.
— — u. arteigenes 482.
— arteigenes 498.
— d. Gartenerbse 21.
— d. angebliche Hauptquelle d. Fettes im Organismus 400.
— Einführung v. artfremdem 483.
— Ersatz des Hungerverlustes 484.
— — durch d. Gemenge seiner Spaltungsprodukte 65.
— Ersetzbarkeit 67. 68.
— körperfremdes 484.
— labiles 492.
— lebendiges 557.
— Quellungs- u. Lösungswärme 516.
— Schutz vor Zerfall 241.

Eiweiß, spezifisch dynamische Wirkung 482. 520. 521.
— tiefabgebautes 105.
— — Eiweißsynthese daraus 63.
— totes 557.
— Überführung von artfremdem in arteigenes 483.
— u. Fettzerfall, Steigerung 255.
— vegetabilisches 498.
— Vermögen stickstoffhaltiger Substanzen, dasselbe zu ersetzen 67.
— vorgebildeter amidierter Zuckerkomplex darin 228.
— Zersetzungsprodukte d. lebendigen 557.
— zirkulierendes 125. 481. 491.
Eiweißabbau 72. 108.
— durch Toxine 84.
— Grad des 70.
— im Darm 71.
— — Magen 19.
— peptischer 19.
— physiologischer in d. lebenden Zelle 77.
— zeitlicher Verlauf im Stoffwechsel 487.
— -produkte 19.
Eiweißabkömmlinge 419.
Eiweißarmut d. Nahrung 475.
Eiweißaufbau im Organismus 500.
Eiweißausscheidung im Harn 497.
Eiweißbedarf 475.
— Einschränkung 371.
— Verhältnis z. Gesamtbedarf an Energie 476.
Eiweißbestand d. Leber bei Phosphorintoxikation 411.
Eiweißbestände, Liquidation 233.
Eiweißbeteiligung an der Verbrennung 241.
Eiweißderivate, Resorption a. d. Darm 54.
— synthetische Umwandlung unter Rückbildung hochmolekularer 54.
Eiweißfäulnis, bakterielle 19.
— im Darm 107.
Eiweißgerinnung 597.
Eiweißhaushalt im Hungerzustand 492.
Eiweißhunger 126.
Eiweißkörper s. a. Eiweiß, Proteïne 2. 13. 14. 15. 16. 21. 43. 46. 48. 50. 53. 55. 62. 73. 83. 104. 114. 131. 191. 211. 230. 234. 447. 454. 479. 484. 485. 500. 541. 554.
— argininreiche 131.
— Bindung der Salzsäure dadurch 13.
— Chemie der 230.
— darin präformierte Kohlehydrat-(Glukosamin)menge 235.
— des Blutes 580. 607.
— Doppelcharakter v. Säuren u. Basen 580.
— echte 206. 230.
— Fütterung mit isolierten 486.
— genuine u. hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, Übergang in das Blut 54.
— hochmolekulare 93.
— jodierte, Resorption 57.
— Koagulationsgrad der 16.
— Kohlehydratgehalt 230.
— Kohlehydratkomplex darin, Bedeutung für d. Zuckerbildung 265.
— mit Pepsinsalzsäure vorbehandelte 17.
— ohne Tyrosin 487.
— ohne Tryptophan 487.
— physiologische Wertigkeit verschiedener 482.
— Schicksal intravenös injizierter 499.
— typische 558.
— — Spaltungsprodukte 75.
— Verarmung an basischen Bestandteilen 83.
— Verhalten roher und gekochter 70.
Eiweißkohlenstoff 380.
Eiweißkrystallisation, Verfahren 566.

Eiweißmast 391.
Eiweißminimum 474. 475.
Eiweißmolekül, Abbau des 114.
— — zyklischer Komplexe 542.
— Bausteine des 401. 464.
— Kohlehydratgruppe darin 230.
— zyklische Komplexe des 139.
Eiweißmoleküle, Kondensation 72.
Eiweißpräparate, Nährwert löslicher 66.
— tiefabgebaute 66.
Eiweißregeneration in der Darmwand 72.
Eiweißreste, der Gerinnung entgangene 56.
Eiweißspaltung 51. 58. 66.
— Endprodukte 66.
— im Darm 51.
— — — Grenzen 52.
— — — Umfang 52.
— — Stoffwechsel 519.
— unter Zuckerbildung 488.
Eiweißspaltungsprodukt, Zucker kein direktes hydrolytisches 231.
Eiweißspaltungsprodukte 54. 56. 61. 92. 93. 500.
— hochmolekulare u. genuine Eiweißkörper, Übergang i. d. Blut 54.
— im Blut 615.
— Oxydation zyklischer zu Melaninen 542.
— Resorption im Magen 16.
— typische 145.
Eiweißsparende Wirkung v. Amiden u. Aminosäuren 67.
Eiweißstickstoff 153. 265. 481.
Eiweißstoffe, spezifische, dynamische Wirkung der 518.
— krystallisierbare 566.
— u. Eiweißderivate, pyrogene Eigenschaften 614.
Eiweißstoffwechsel 191. 481. 483. 488.
— bei Gicht 170.
— — Karzinomkranken 135.
Eiweißstoffwechsel, Endprodukte 96. 146.
— im Harn 594.
— Schlackenstoffe des 604.
— Theorien d. 475.
Eiweißsynthese 69.
— aus Ammoniak u. kohlehydratfreiem Material 68.
— — Ammonsalzen 67.
— — — u. Kohlehydraten, bzw. Fettstoffen 69.
— — tiefabgebautem Eiweiß 63.
— durch Ammonsalze u. Amide 68.
— fermentative, Plasteine als Zwischenprodukte 30.
Eiweißansatz 594.
Eiweißumsatz b. d. Gicht 170.
— im Fieber 601.
— vermehrter 617.
Eiweiß, Umwandlung in Kohlehydrat 521.
Eiweißverbrennung 239. 331. 400.
— Steigerung durch Eiweißzufuhr 521.
Eiweißverdauung 51.
— bei gemischter Ernährung 70.
— daran beteiligte Fermente 50.
— im Darm 50. 70.
— im Magen 1. 3. 74.
— — — Umfang ders. 15.
Eiweißzerfall 498. 601. 602.
— Abhängigkeit v. d. Fettzufuhr 371.
— bei Diabetes 264.
— beim säugenden Tier 416.
— Erhöhung des toxischen 275.
— erhöhter 170.
— febriler 601.
— Größe d. 418.
— hydrolytischer 108.
— im Organismus 240.
— nach Überhitzung 603.
— toxischer 594.
— — bei menschl. Diabetes 266.
— toxogener 170. 603. 604.
— Unterdrückung des febrilen durch kohlehydratreiche Ernährung 603.

Eiweißzerfall, Unterdrückung nach Überschwemmung d. Organismus mit Schilddrüsenstoffen 79.
— zu Fett 409.
Eiweißzerfalls- u. Verfettungsvorgänge im luftverdünnten Raum 594.
Eiweißzersetzung 170. 264.
Eiweißzucker 230.
Eiweißzufuhr, parenterale 62.
— Verwendbarkeit d. parenteralen 499.
Eiweißzulage, Verhältnis zum Eiweißumsatz 241.
Eklampsie 145. 454.
Elastin 23. 56. 70.
Emanation, entzündungshemmende Wirkung 187.
Emulsion 205. 312. 469.
Emulsionen, Verhalten verseifbarer 347.
Emulsionsbildung, Begünstigung d. d. i. d. Galle enth. Alkalien 360.
Endoenzyme 530.
Endotoxine, bakterielle 85.
Energieaufwand, Gesetz d. konstanten 513.
Energiebedarf im Hunger 492.
Energiebilanz d. Kindes 513.
— d. Säuglings 512.
Energiequotient 512.
— v. Typhusrekonvaleszenten 391.
Energieverlust 482.
Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme 503. 515.
Enteiweißung 202. 203.
— durch Alkohol 203.
— d. Schütteln mit kolloidaler Eisenlösung 203.
Enterokinase 36. 41. 42.
— Ursprung der 42.
Entfettung durch Erhöhung d. Muskelarbeit 390.
Entfettungskuren 389.
— durch Schilddrüsenzufuhr 391.
Entfettungsmethoden, diätetische 390.
Entgiftungsvorgang im Tierkörper 467. 468. 542.
— durch Paarung 467.
Entwicklung, ontogenetische 548.
Entwicklungsarbeit 513.
Enzym a. d. Hefezellen 322.
— eiweißverdauendes 18.
— v. d. Magenschleimhaut abgesondertes 344.
Enzymatische Katalysatoren 439.
Enzyme, s. Fermente 75. 77. 81. 158. 209.
— aus 2 Komponenten zusammengesetzte 357.
— Existenz milchsäurezerstörender u. milchsäurebildender 448.
— in pflanzlichen Nahrungsmitteln enthaltene, Beteiligung an der Verdauung 199.
— proteolytische 86. 93.
Enzymhydrolyse 329.
Epiguanin 165.
Epilepsie 454.
Epithel d. Intestinaltraktes 412.
Epithelkörperchen 268. 306. 308. 311.
— Ausfall der 307.
Epithelzellen d. Darmschleimhaut, Aufnahme v. Fett durch sie 349.
Erdnußöl 417.
Erepsin 50. 51. 64. 66. 72. 75. 77. 78. 93.
— Durchschnittsmenge im Gewebe 78.
— -gehalt 79.
— — i. d. Organen winterschlafender Tiere 79.
— Vorkommen im Darmsaft 52.
Ergotoxin 260.
Erhaltungsarbeit, minimale d. Schweines 492.
Erhaltungsbedarf 514.
Erhaltungsumsatz 503. 509. 511. 512. 587.

Erhaltungsumsatz, Ermittelung des 510.
— Steigerung 593.
— d. Tropenbewohner 597.
Ernährungsstörungen 141.
Erysipel 605.
Erythrocyten 264. 530. 556. 575.
— junger Individuen 556.
— Verminderung beim Hunger 491.
— Zuckergehalt der 264.
Erythrodextrin 193.
Esbachs Reagens 21.
Essigäther 112. 278. 465.
Essigsäure 46. 106. 110. 111. 134. 178. 200. 201. 332. 341. 383. 438. 451. 457. 465. 534. 551.
Essigsäureanhydrid 219.
Estermethode E. Fischers 53.
Esterspaltendes Ferment 395. 397.
Esterspaltung i. d. Geweben 397.
Ester- u. Fettspaltung im Blute 395.
Euglobulin 61.
Evasionskoeffizient 574.
Exkretion bei niederen Tieren 101.
Exspirationsluft, Zusammensetzung der 509.
Exsudate, organisierte 84.
— pneumonische 84. 85.
Extraktivstoffe d. Darmes 61.
— des Fleisches, Einwirkung auf Magensaftsekretion 6.

Fadenprobe 169.
Fäulnisbakterien 407.
Fäulnismikroorganismen, Einwirkung 316.
Farbreaktionen z. Salzsäurenachweis 12.
Farbstoff, blauer respiratorischer der Crustaceen und Mollusken 533.
Ferricyanid 560. 572.
Ferricyankalium 571.
Ferrosulfat 536.
Ferroferrocyanür, kolloidales 536.
Fermente s. Enzyme 41. 42. 43. 54. 75. 77. 86. 87. 90. 91. 104. 108. 123. 147. 148. 158. 159. 174. 192. 193. 194. 198. 209. 211. 216. 226. 322. 332. 394. 538.
— an d. Eiweißverdauung beteiligte 50.
— autolytische 52. 53. 56. 78. 79. 83. 86.
— Beteiligung der in d. Nahrung selbst enthaltenen a. d. Verdauung 53.
— des Darmsaftes 149.
— desamidierende 80.
— diastatische 191. 192. 209. 212. 213.
— eiweißspaltende 197.
— eiweiß- u. peptonspaltende 501.
— esterspaltende, im Blut 362.
— fettspaltende 197.
— — Anwesenheit im Darm 348.
— — Abgabe der Leber an das Blut 215.
Fermentgehalt d. Niere 78.
— des Darmchymus 70.
Fermentgesetz d. Pepsins 22.
Fermentgift 539.
Fermente, glykolytische 252.
— glykosidspaltende 312.
— heterolytische 52.
— im Blute 215.
— Kinetik der 44. 209.
Fermentkinetik d. Lipasen 398.
— d. Pankreaslipase 358.
— d. Peroxydasen 537.
Fermente, kohlehydratspaltende 208. 209.
— lipolytische 373.
Fermentnatur der Aldehydasen 540.
Fermente, nukleosidspaltende 150.
— oxydative 148. 538. 544.
— peptolytische 91.
— peptonspaltendes 43.
— proteolytische, s. a. eiweißspaltende 92. 93. 199.
— quantit. Best. d. diastatischen 209.

Fermente, reduktive 461.
— reduzierende 553.
— saccharifizierende 199.
— tributyrinspaltende im Blute 362.
— u. Toxine, Analogien zwischen ihnen 357.
— Verbreitung amidspaltender 81.
— verdauende der Leukozyten 86.
— wirksame unabhängig v. d. lebenden Zelle 330.
— Wirksamkeit glykosidspaltender 207.
— Wirkungsstärke diastatischer 216.
— zellulosespaltende 198.
— zuckerspaltende, s. a. diastatische 197.
Fermentative Spaltung d. Hippursäure 114.
Fermentwirkung autolysierender Organe 406.
— reversible 358.
— synthetische 215.
— Umkehrbarkeit 108.
Fett 365. 366. 371. 380. 381. 391. 401. 408. 454. 487. 517.
Fettabbau 394. 455.
— in d. Pflanzen 384.
— -produkte des 423.
Fettablagerung durch Infiltration 402.
Fett, Abnahme des Ölsäuregehaltes bei Abmagerung eines Säuglings 376.
— als Energiequelle 371.
— — Mastfutter 392.
— — Quelle des Zuckers 239.
— Analysemethoden 403.
Fettanhäufung 388.
— im Blut 364. 367. 369.
— in der Leber bei Phosporvergiftung 408.
Fettansatz 391.
— Erzielung von 392.
Fett, Assimilation v. körperfremdem 375.
Fettaufbau, Beteiligung hoher Fettsäuren mit gerader Zahl v. Kohlenstoffatomen 383.
Fettaufstapelung in d. Leber 379.
Fett aus Kohlehydrat gebildetes, Ölsäurearmut dess. 381.
Fettausnützung, Störung der 353.
Fettausscheidung d. die Galle 367.
Fettaustritt aus d. Blutbahn 367.
— erschwerter aus d. Kapillaren 367.
Fett, Beteiligung an der Verbrennung 241.
— -bestände, Liquidation bei Arbeitsleistung des hungernden Organismus 242.
Fettbildung, angebliche, aus Eiweiß 394. 400. 401. 402. 404. 406. 407. 408. 415.
— aus Kohlehydraten 233. 379. 382. 416.
— — — am Orte seiner Ablagerung 382.
— — — Ort ders. 382.
— — Zucker 379. 382. 400.
— — — Chemismus 382.
— b. d. Reifung d. Käses 407.
— im Organismus 453.
Fettbindungsvermögen durch Blut u. Organeiweißkörper, Verlust dess., charakteristisch bei Phosphorvergiftungen 411.
Fettdepots 266. 354. 369. 382. 392. 394.
— Füllung d. 354.
— Mobilisierung der 267. 366.
Fett d. Frauenmilch 422.
— d. Futterstoffe 375.
— d. Nahrung 416.
— d. Phosphorleber übereinstimmend mit d. Depotfett 409.
— direkt in d. Blutbahnen gelangendes 360.
Fette 211. 232. 238. 239. 241. 275.
— Ablagerung körperfremder 374.
— bromierte 417.

Fette, bromierte u. jodierte, Ablagerung im Körper 375.
— jodierte 409. 417.
— körperfremde, Übergang in Milch, Hühnerei u. Bürzelsekret d. Vögel 374.
— subkutane Ernährung damit 373.
Fett-Einlagerung in d. Niere m. Zelldestruktion 413.
— -eiweißverbindungen 364.
— -ernährung, subkutane 502.
— -farbstoffe 347.
— Form des resorbierten im Blute 361.
— freies u. gebundenes im Blute 363.
Fettgehalt d. Maden 406.
— d. Pfortaderblutes 361.
— d. Thoracicuslymphe 361.
— gesamter, bei phosphorvergifteten Tieren 408.
— im Blute d. Vena jugularis 361.
— vermehrter d. Hungerblutes 490.
Fettgemische, Azetylzahlen der aus Leberextrakten gewonnenen 378.
Fettgewebe 490.
— frisch getöteter Hühner, kein lipolytisches Vermögen ders. 398.
Fettinfiltration 399. 403. 408. 410. 411. 413.
— bei verschieden. patholog. Zuständen 409.
— der Leber 275. 412.
— in d. Niere 413.
— u. fettige Degeneration 394.
Fettinjektionen, subkutane, Verlängerung d. Lebensdauer hungernder Tiere dadurch 373.
Fettkohlenstoff 233.
Fettkomponenten, Zufuhr z. d. milchsezernierenden Zellen in wasserlösl. Form v. außen 416.
Fettleber 115. 403.
— Erzeugung bei Gänsen 410.
— nach Vergiftung mit Alkohol, Arsen, Antimon u. Choloroform 409.
Fettleber, tuberkulöse 283.
— Verhinderung bei Phloridzinvergiftung durch viel Zucker, Fleisch u. a. Glykogenbildner 410.
Fettleibigkeit u. Überernährung 388.
Fettmaskierung 267. 363. 395.
— Beziehungen z. d. Verfettungsvorgängen 363.
— im Blute 362.
Fettmast 391. 392.
Fett, Magenverdauung d. 342.
Fettmobilisierung 364. 365. 381. 394. 412.
— u. Azidose 275.
Fettneubildung durch Umwandlung d. Albumins des Zellplasmas 404.
— — fermentative Vorgänge 402.
Fett d. Nieren 91.
— ölsäurearmes hartes der Grünfutterfresser 375.
Fettphanerose 402. 405. 411. 412. 413.
— b. d. Autolyse 402.
— Beteiligung a. d. Erscheinungen d. fettigen Degeneration 410.
— Wesen der 405.
Fettresorption 345. 349. 351. 358.
— Einfluß d. Pankreasexstirpation 353.
— gestörte, nach Ausfall d. Galle u. d. Pankreassekretes 358.
— histologische Beobachtungen 348.
— im Magen 344.
— — Darm 345.
— parenterale 372.
— Störung d. 355.
— — d. Sistierung d. Zuflusses d. Galle u. d. Pankreassaftes 359.
— Verschlechterung durch akute u. chronisch-degenerative Krankheitsprozesse im Pankreas 353.
— v. intraperitoneal injiziertem 502.
Fett, Resorptionswege des 360.
Fettresorption, Wesen 359.
— Wirkung d. Galle u. d. Pankreassekretes auf sie 353.

Fett, Schicksal im Organismus 394.
— Sekretion in d. Darm 354.
Fettsäuren 337. 343. 346. 360. 368. 399. 421. 438.
— Abbau 386. 426. 456.
— — aromatischer im Tierkörper 455.
— — gesättigter aliphatischer nach Oxydation am β-Kohlenstoff 385.
— — hoher im Organismus 423.
— — hoher, oxydative Funktion der Leber dabei 378.
— — normaler durch paarweisen Verlust je zweier Kohlenstoffatome 425.
— — im Tierkörper 385.
Fettsäureaufbau aus Eiweißmaterial 407.
— aus Eiweißmaterial durch Bakterien 407.
Fettsäuren, Best. 403. 404.
— -bildung d. Züchtung v. Staphylococcus pyogenes aureus auf Eieralbumin 406.
— Chemismus d. 383.
— Elimination flüchtiger 376.
— Ernährung m. hohen 485.
— flüchtige 75. 200.
— höhere, Bildung durch Mikroorganismen 406.
— gesättigte, Umwandlung in ungesättigte 456.
— — in d. Milch 418.
— — Neubildung b. d. Autolyse aus Eiweiß 405.
— — keine Neubildung b. d. bakterienfreien Autolyse 403.
— — oxydativer Abbau 419.
— -ketten, Möglichkeit d. Zerfalls in kurze Stücke 426.
— leicht resorbierbare 382.
— -molekül, Abbau d. langen Kohlenstoffketten 384.
— niedere 201.
— niedere, in d. Milch 418.
Fettsäuren, normale mit gerader unverzweigter Kette u. gerader Anzahl v. Kohlenstoffatomen 418.
— Oxydation 456.
— — am α-Kohlenstoffatom 386.
— — einer Kohlenstoffkette im Organismus am β-Kohlenstoffatom 386.
— — in β-Stellung 419.
— physiolog. Abbau hoher 418.
— -synthese aus Kohlehydrat 438.
— — hoher im Organismus 453.
— Umwandlung hoher in Zucker im diabetischen Organismus 239.
— — gesättigter in ungesättigte u. umgekehrt 376. 377.
— u. aliphatische Seitenketten, Abbau 455.
— ungesättigte d. Linol- u. Linolensäurereihe 378.
— — Umwandlung in Oxyfettsäuren 375.
— Verarbeitung hoher in d. Leber 379.
— Vermehrung niederer im Darm 436.
— Vorkommen im Organismus 419.
— — niederer in d. Milch 386.
— wirkliche Neubildung hoher durch Mikroorganismen 408.
— Zerfall d. langen Kohlenstoffketten in kürzere Bruchteile 375.
Fettspaltendes Ferment d. Pankreas, Verstärkung d. d. Galle 355.
Fettspaltende Organfermente 394. 398.
Fettspaltung 347. 394. 396.
— Beginn im Magen 343.
— durch Pankreassaft, verstärkende Wirkung d. Galle d. ihren Gehalt an gallensauren Alkalien 356.
— hydrolytische im Darm 351.
— im Darm bei Ausfall d. Pankreassekretes 358.
— — — in Glyzerin u. Fettsäuren 345.

Fettspaltung im Digestionstrakte 355.
— — Blut 395.
— — Magen 344.
— industrielle 399.
— in Fettsäuren u. Glyzerin 343. 362.
— Resorption u. Synthese im Darm 345.
— Rolle d. Lecithins d. Galle dabei 356.
Fettspaltungsprodukte 65. 346.
Fettspaltungsvorgänge im Darm, Steigerung 436.
Fettspaltung u. Lösung d. Spaltungsprodukte 346.
— vor der Resorption 345.
Fettstoffwechsel 354. 355. 371. 414. 502.
Fettsubstanzen, Maskierung durch Eiweißkörper 349.
Fettsucht 371. 387.
— diabetogene 266.
— Stoffumsatzverminderung 387.
— Stoffwechsel dabei 387.
— u. Diabetes, Zusammenhang 266.
— Wesen der 387.
Fettsynthese 399.
— a. d. Komponenten in d. Plazenta 368.
— — Fettsäure u. Glyzerin 346.
— — Seife u. Glyzerin d. d. überlebende Darmschleimhaut 349.
— fermentative, Aktivierung d. gallensaure Salze 358.
— in der Darmwand 346.
— infolge reversibler Fermentwirkung d. Lipase 358.
Fett, tingiertes, Übergang in d. Chyluswege 347.
Fettröpfchen, Verfolgung auf ihrem Weg d. d. Darmepithelzellen 349.
Fett, Übergang aus dem Blut in d. Harn 367.
— Übertritt in d. Blutbahn 366.
— u. Fleischmast 391.
— u. Glykogen, Antagonismus 374.
Fett u. Zellen d. Fettdepots, Verband zwischen 412.
— u. Zucker, Zwischenprodukte 384.
Fettumsatz 308. 354.
Fettumwandlung in Eiweiß 407.
— in Kohlehydrat 243. 381. 431.
— — — im pflanzlichen Organismus 380.
— im tierischen Organismus 376.
Fett-Verarmung von Phloridzintieren 240.
— Verbindung mit dem Eiweiß im Blute 363.
— -verbrauch im Hunger 372.
— -verbrennung beim diabetischen Tier 241.
Fettverdauung, Blutproben aus Pfortader u. Halsvene dabei 361.
— Einfluß d. Pankreassaftes u. d. Galle 352.
— u. Resorption 343.
— Wirkung d. Galle 359.
— Zusammenwirken v. Pankreas u. Galle b. normaler 355.
Fett, Verfütterung v. artfremdem 395.
— Verhalten bei der Keimung 243.
— -verlust 353.
— verschiedener Meerestiere 375.
— Verschwinden a. d. Blute 362. 363. 367. 395.
— -verteilung bei phosphorvergifteten Tieren 409.
— v. Hungergänsen 381.
— v. mit Kartoffeln gemästeten Gänsen 381.
Fettvorräte 493.
— im Organismus 373.
Fettwanderung 382. 412.
— Verhältnisse 369.
— -vorgänge 394.
Fett, Weg über d. Lymphbahnen u. d. Ductus thoracicus 360.
— weiches d. Körnerfresser 375.
— - zellen des Unterhautgewebes 382.

Fettzerfall 495. 606.
— bei Diabetes 266.
— gesteigerter 605.
— Zusammenhang der Azetonkörper damit 386.
— — mit Azidose 266.
Fettzerstörung 385. 404.
— d. d. pflanzl. Organismus 384.
— ein intrazellulär sich abspielender oxydativer Prozeß 385.
— im Blute 267.
Fett, Verhältnis z. Fettumsatz 241.
— Zuströmen dess. zur Leber 379.
Fettige Degeneration 365. 399. 402. 410. 413. 415. 592. 602. 617.
— — b. d. Autolyse 402.
— — d. Leber 548.
— — bei Phosphorvergiftung 408.
— nach Phosphorinjektion 404. 411.
Fettige Regeneration 410.
Fibrin 46.
— -ferment 615.
— -flocken 41.
— -gerinnsel 84.
Fibrinogen 83.
— -anreicherung lymphadenoider Gewebe 607.
— Vermehrung 607.
Fieber 126. 151. 222. 595.
— Bedeutung 617. 618.
— durch Zerfall artfremder oder körpereigener Blutkörperchen 615.
— infektiöses 233.
— infolge Eindringens korpuskulärer Elemente in d. Blutbahn 616.
— künstliches 299.
— Schädlichkeit 617.
— -stoffwechsel 599.
Fische 152.
— magenlose 18.
Fischschuppenkrankheit 598.
Flechten, isländische, dextrinartige Stoffe, Hemizellulosen u. Pentosane darin 269.
Flecktyphus 115.
Fledermäuse, winterschlafende 495. 496.
Fleisch, Elementarzusammensetzung d. mageren 400.
— Ersatz durch seine Verdauungsprodukte 65.
— -extrakt, Liebigsches, Vermehrung d. Kreatin-Kreatininmenge im Harn 125.
— -fresser 103. 107. 108.
— — Unterschied d. Säurefestigkeit v. Pflanzenfresser 103.
— -genuß, reichlicher 477.
— -intoxikationen 102.
— -nahrung, Einfluß überreichlicher 184.
Fliegenmadenversuch Hoffmanns 406.
Fluornatrium, Leberschädigung nach Injektion 102.
Fluorwasserstoffsäure 206.
Forellenei, Entwicklung des 401.
Formaldehyd 120. 236. 336. 337. 338. 558.
— b. d. Photosynthese d. Zuckers 228.
— Glykogenbildung daraus 228.
Formoltitration 53. 112. 119. 142. 349.
Frauen- u. Kuhmilch, Verschiedenheiten zwischen 28.
Frosch-Bulbus, Mydriasis d. enukleierten 310.
— -herz, glykogenfrei gemachtes 221.
— -muskel, Kreatin-Kreatininzunahme durch Reizung 127.
Fruktose 224. 225. 226. 328.
i-Fruktose 238.
Fünfkohlenstoffzucker 285. 287. 316.
— Ausscheidung von 289.
Fütterungsversuche 233.
Fumarsäure 551.
Furfurakrylsäure 465.
Furfurysubstituierte Eettsäuren, Oxysäuren, Keton- und Aminosäuren 455.

Furfurol 288. 319. 320.
— -bildung 320.
— Paarung mit Essigsäure 465.
— -reaktion 319.

Gänseblut 568.
Gänse, entleberte 153.
— Versuche an gemästeten 380.
Gänsefett 417.
Gänseleber, Durchblutung überlebender 154.
Gärung, alkoholische 324. 565.
Gärungsmilchsäure, inaktive 452.
— Auftreten der inaktiven bei der Autolyse 448.
Gärungsvorgänge 385.
Galaktose 224. 225. 269. 278. 283. 287. 331. 470.
— Assimilation beim Fleischfresser 225.
— Ausscheidung im Harn 284.
— ein Glykogenbildner 282.
— -komponente schwer assimilierbare 282.
— im Harn nach Milchzuckerfütterung 282.
— u. Arabinose, Zusammenhang 287.
— Umwandlung in Traubenzucker 282.
— Verwendbarkeit im Organismus 269. 282.
Galaktosurie, alimentäre 282. 283.
— — bei Störung der Leberfunktion 282.
— — in Vergesellschaftung mit alimentärer Glukosurie 283.
— bei Basedow 283.
— — Lebercirrhosen 283.
Galle 35. 70. 71. 112. 118. 119. 193. 194. 274. 345. 350. 352. 353.
— -blase, Implantation i. d. Mitte des Dünndarmes 352.
— -fistelhunde 274.
— — tiere, Versuche daran 367.
Galle, Lösungsvermögen d. gegenüber höheren Fettsäuren u. Lipoiden 359.
— -säuren, synthetische, Aktivierung von Lipasen durch sie 356.
Gallensaure Salze 346. 359. 396. 399.
— — katalytische Wirkung der 357.
Gallensekret 346.
Gallenstauung 279.
Gallensteinleiden 261.
Galle u. Pankreassaft, künstliche Beibringung 353.
— u. Pankreassekret, Wirkung in Bezug auf die Fettresorption 353.
— -wirkung d. gallensaure Salze u. zwar d. d. Cholsäurekomponente bedingt 356.
— -zufuhr, Sistierung d. normalen 353.
Gasabsonderung d. d. Lungenepithel 583.
Gasanalyse, Kapillarmethode 560.
— in Salzlösungen 560.
Gasaustausch i. d. Lunge 566. 581.
Gassekretion in d. Schwimmblase 583.
Gasspannung im Blut 571.
Gasstoffwechsel d. Säuglings 505.
Gaswechsel 517.
— Abhängigkeit v. d. Temperatur 597.
— Best. d. Größe 503.
— d. Darmes 564.
— d. glatten Magen- u. Darmmuskulatur 562.
— d. Herzens 562.
— d. Leber 564.
— d. Muskelgewebes 562.
— d. Niere 564.
— d. Speicheldrüsen 563.
— v. Wassertieren 507.
— Größe des 512. 517. 518. 598.
— Mechanismus 582.
— -untersuchung Methodik 503.
Geburtshelferkröte, Larven der 496.
Gehirnstichhyperthermie 614.
Gehirntraumen 211.

Gelatine 43. 46. 64. 69. 70. 88. 484. 487.
Gerste 487.
Gesamthämoglobin, Best. 588.
Gesamtstickstoff 108. 109. 134. 135.
— d. Harnes 435.
Gesamtumsatz 505. 595.
— beim Fieber 595.
Geschmacksempfindungen, normale 6.
Geschwülste, Therapie der 90.
Gesetz von d. Erhaltung der Energie 2.
Gewebe, Kernzerfall darin 291.
— Reduktionswirkungen 553.
— vermehrte Säuerung 609.
Gewebsatmung 544. 550. 552. 560. 564. 566.
— Schädigung durch Gifte 551.
Gewebsbestandteile, reduzierende 552.
Gewebseiweiß 266.
— Konsumption u. Neubildung d. Kreatins 127.
Gewebseiweißkörper 481.
— autolytische Spaltung 81.
Gewebseiweißzerfall 88. 126.
Gewebseiweißzerfall beim asphyktischen Zustande 88.
— bei Pankreasdiabetes d. Hunde 264.
— u. Kreatinbildung, Zusammenhang 125.
Gewebsenzyme 90.
Gewebskatalasen 528.
Gewebsnukleine, vermehrter Zerfall 170.
Gewebsstoffwechsel, endogener 481.
— exogener 481.
Gewebsperoxydasen 530.
Gewebsphosphatide, Reduktive Wirkung 555.
Gewebszerfall durch Röntgenstrahlen 265.
Gicht 116. 158. 168. 170. 171. 176. 178. 181. 188.
Gichtblut 177. 178.
— -diät 165. 189.
— Eiweißstoffwechsel bei 170.
— -erkrankung begünstigende Momente 183.
— »heilkräftige« alkalische Wässer 181.
— -knoten, spontane Bildung 182.
— künstliche Erzeugung 182.
— -kurorte, Wirkung 182.
— medikamentöse Therapie 188.
— Natur u. Behandlung 168.
— Radiumtherapie 185.
— -stoffe 170.
— u. Nephritis 173.
— Wasserdurchspülung d. Organismus bei 190.
— Wesen der 179. 182.
Gichtiker, Harnsäurevermehrung im Blute der 168. 169.
— purinfrei ernährte 169.
Gießfieber d. Messinggießer 616.
Gleichgewichts- u. Massenwirkungsgesetze 578.
Gliadin 70. 94. 483. 484. 487.
— -fütterung 483.
Globin 570. 578.
Globuline, relative Zunahme d. 490. 607.
Glucese d. Blutserums 215.
Glühlichtbäder 598.
Glukoneogenie 233.
Glukonsäure 228. 254. 337. 338. 434.
Glukosamin 230. 231. 255.
— kein Glykogenbildner 227.
— -komplexe, am Aufbau der Bluteiweißkörper beteiligte 206.
— Umtausch der Aminogruppe gegen Hydroxyl 231.
Glukosazon 288.
Glukose, s. a. Traubenzucker, Zucker 193. 195. 198. 201. 206. 207. 224. 225. 227. 230. 236. 237. 254. 263. 271. 278. 282. 287. 312. 328. 332. 337. 338. 451. 452. 470. 551.
— Entstehung aus Aminosäuren 235.

Glukose, Oxydation zu Glukonsäure 255. 284.
— -spaltung in Gegenwart v. Platinschwamm 335.
— tautomere Nebenform 312.
— Übergang in Lävulose 278.
Glukosurie 211. 222. 229. 236. 246. 247. 248. 249. 250. 256. 257. 266. 281. 292. 293. 294. 295. 298. 300. 301. 302. 303. 304. 307. 309. 310. 312.
— alimentäre 227. 229. 306. 307. 308.
— bei Hypophysenerkrankungen d. Reizung d. Hirnbasis 310.
— — Reizung d. Darmes u. Peritoneums 293.
— — Überfunktion der Hypophyse 310.
— — — — Schilddrüse bei Basedow 310.
— Beziehung z. d. Glykogenbeständen d. Leber u. deren Liquidation 297.
— durch Ausdrücken der unverletzten Nebennieren erzeugt 300.
— — Nierengifte hervorgerufene 291.
— — psychische Affekte 292.
— — Sympatikusreizung 292.
— experimentelle 271. 277.
— — verschiedener Art 291.
Glukosurieformen, atypische 271. 272. 277.
Glukosurie, Herabminderung durch Pankreasextrakt 256.
— Hemmung durch Hydrazin, Opium, Atropin, Syzigium Jambolianum 260.
— im Diabetes, Steigerung durch Röntgenstrahlen 265.
— infolge Hyperglykämie 291.
— — nervöser Störungen 262.
— — Nierenwirkung 291.
— mit Hyperglykämie 292.
— nach Injektion v. Hypophysenextrakt 309.
Glukosurie nach Laporotomie 293.
— (nicht Laktosurie) nach Abtragung der Milchdrüsen bei stillenden Ziegen 281.
— renale 291.
— Steigerung durch verfütterte Pankreassubstanz 259.
— toxische 294. 304.
— u. Azidose 269.
— vorübergehende 261.
Glukuronsäure 228. 254. 255. 276. 289. 291. 296. 312. 313. 314. 315. 317. 319.
— nach Chloral u. Menthol 287.
— Bedeutung f. d. Diagnostik d. Darmstörungen u. Lebererkrankungen 317.
— Best. neben Pentosen 320.
— Bildungsvorgänge i. d. Leber 318.
— p-Bromphenylhydrazinverbindung 318.
— ein normaler Bestandteil d. Harnes u. d. Blutes 316.
— ein Oxydationsprodukt d. Traubenzuckers 312.
— Entstehung durch Zuckeroxydation 314.
— — Synthese 312.
— Konstitution 312.
— Nachweis 319.
— — u. Best. 318.
— -osazon 320.
Glukuronsäurepaarung 469.
— ein Entgiftungsvorgang 314.
Glukuronsäure, Paarungsbedingungen 313.
— -reaktion mit α-Naphtol u. conc. Schwefelsäure 317. 320.
— Synthese gepaarter nach Kampferzufuhr 317.
— — nach Chloralzufuhr 318.
— Übergang in Organpentose unter Kohlensäureabspaltung 284.
— — bei Fäulnis in λ-Xylose 284.
— Umwandlung in λ-Xylose 316.
— u. Pentosen Ausscheidung von 291.

Glukuronsäure, Unterscheidung v. d. Pentosen 319.
— -verbindungen, Vorkommen im Organismus 316. 317.
— -vermehrung bei Diabetes 315.
— Zusammenhang mit Organpentosen 316.
Glutamin 81.
Glutaminsäure 235. 236. 237. 434. 470. 484.
Glutarsäure 435.
Glutein aus Weizen 487.
Glycylalanin 45.
Glycylglycin 45. 91. 93.
Glycyltryptophan 91.
Glycyltyrosin 35. 91.
Glykocholsäure 112. 356.
Glykogen 206. 209. 216. 218. 220. 225. 228. 235. 251. 252. 263. 337. 380. 382. 394. 401. 492. 494. 565.
— -abbau im Organismus, physiologischer u. pathologischer 220.
Glykogenanhäufung in der Leber 298.
— — — — u. d. Muskeln 337.
— — — Organen 606.
Glykogenansatz in d. Leber durch Zuckerinjektionen 222.
— -armut 229. 314.
— Aufbau im Organismus 221.
— aus Lävulose entstandenes 226.
— Ausschüttung aus den Depots 294.
— Bedingungen unter denen der Organismus diese Bestände liquidiert 220.
— Behandlg. mit salzsäuregesättigtem Essigsäureanhydrid 219.
Glykogenbestände, Aufbau der 223.
— des Herzens 221. 250.
— — Körpers 232.
— in der Leber 221.
— — den Muskeln 221.
— Liquidation 221. 304.
— Reduktion bei nebennierenlosen Tieren 301.
Glykogen, Bestimmung quantitative 218. 219.
Glykogenbildende Funktion der Leber 37.
— Vermögen d. Pentosen 227.
Glykogenbildner 224. 227. 228. 231.
Glykogenbildung 225. 251.
— aus Formaldehyd 228.
— — Glukose, Fruktose u. Galaktose 224.
— — Traubenzucker 224.
— — Zuckerarten u. verwandten Substanzen 224.
— i. d. durchbluteten Leber 223. 226.
— — — Leber 252.
— — — — — durch Formaldehyd 228.
— — — phosphorvergifteten Leber nach Lävulosezufuhr 225.
— Material im Organismus 224.
— nach protrahierter Chloralnarkose 494.
Glykogen, Chemie des 219.
— chemische Bindung innerhalb d. Organe 220.
Glykogendepots 292. 419.
— Leber als solches 223.
— der Leber, Liquidation durch nervöse Reize 262.
Glykogenfreiheit infolge v. Strychninkrämpfen 298.
Glykogengehalt 331.
— Beziehung z. postmortalen Säurebildung 448.
— d. Darmparasiten 565.
— — Leber beim menschlichen Diabetes 262.
— Verdrängung durch Fett 374.
Glykogen i. d. Froschleber 221.
Glykogeninfiltration d. Leukozyten 250.
Glykogen in Kristallform 216.
— -kohlenstoff 233.
— -lösung, Opaleszenz 219.
— -mobilisierung i. d. Leber 222.
— Molekulargewicht 219.

Glykogennachweis, mikrochemischer 220.
Glykogenneubildung 234. 294.
— beim hungernden Tiere 233.
— i. d. mit zuckerhaltigem Blut durchströmten Leber 224.
Glykogenschwund 365.
— Auslösung im Organismus 222.
— postmortaler 210. 262.
— — in den Muskeln 212.
Glykogenspeicherung 251.
Glykogenspeicherungsvermögen der Leber 262.
Glykogen u. Fett, Antagonismus zwischen 365.
Glykogenverarmung in der Hundeleber nach Pankreasexstirpation 250.
— d. Organismus 222.
Glykogen, Vermehrung i. d. Leber 232.
— -Verteilung im Leberparenchym 223.
— -Vorräte 297. 364. 606.
Glykokoll 59. 64. 92. 98. 99. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 157. 188. 235. 236. 434. 487.
— Fehlen dess. im Zein 479.
— Homologe des 458.
— u. Ornithin, entgiftende Agentien 111.
— Oxydation des 99.
— Paarung 468.
— -synthese aus Ammoniak u. Essigsäure 110.
— Vorstufe d. Harnstoffes 109.
Glykolaldehyd 228. 236. 452. 453.
Glykolsäure 342.
— Bildung aus Zucker 342.
Glykolyse 252. 253. 321. 328. 329. 334.
— im Blut 331. 333.
— in salzfreien Zuckerlösungen v. Blutalkaleszenz 336.
— Organbreiversuche darüber 327.
— Steigerung durch Pankreaszusatz 327.
Glykolyse, Wesen der 450.
— Zusammenhang mit d. Leukozyten 332.
Glykolytisches Enzym 326.
— — Schätzung der i. d. Organen enthalt. Menge 327.
— Ferment, aus Blutfibrin extrahiertes 334.
— Ferment, Bildung im Pankreas 252.
— — in den Muskeln 326.
— Gewebsfermente, Anhaltspunkte für ihre Existenz 328.
— Preßsaftversuche 328.
— Vermögen d. Blutes, Abnahme nach Entfernung d. Pankreas 333.
— — — Hundeblutes 257.
— — d. korpuskulären Elemente d. Blutes 333.
Glykolysierende Wirkung tierischer Gewebe mit u. ohne Aktivatoren 329.
Glykoproteide 401.
Glykosekretorische Nerven, Zusammenhang der Zuckerstich-Glukosurie mit ihrem Erregungszustande 293.
Glyoxylsäure 99. 111. 319.
Glyzeride 378.
Glyzerin 65. 237. 238. 276. 343. 346. 349. 368. 399. 413. 431. 434. 451.
Glyzerinaldehyd 228. 338. 427. 451. 452.
— als Zwischenprodukt zw. Zucker u. Milchsäure 451.
Glyzerin als Zucker- u. Glykogenbildner 237.
— Bildung aus Zucker 452.
— — im Organismus 452.
— -esterverfettung 414.
— -säure 237. 452. 453. 462.
— -steatose 414.
— Übergang in i-Fruktose 238.
Glyzerosen 237.
Glyzinin a. d. Sojabohne 487.
Gonokokkeneiter 530.

Gravidität 116. 129.
Grundumsatz 509. 521.
— im Hungerzustand 519.
Guajakharz 526. 533.
Guajakonsäure 526. 527. 533.
Guajaktinktur 541. 547.
— Blaufärbung 524.
Guanase 147. 148. 159.
Guanidin 75. 104.
— -essigsäure 130. 131.
Guanin 147. 159.
— -derivat 165.
— -gicht d. Schweine 148.
— -zusatz zu Milz u. Leberextrakten 148.
Guanylsäure 150.

Hämase 545.
Hämatin 139. 531. 532. 550.
— Eisen darin imFerrizustand 570.
— -komponente d. Blutfarbstoffes 580.
Hämatoporphyrin 138. 534.
Hämerythrin 535.
Hämin, Eisen darin im Ferrizustand 570.
Hämochrom 568. 576.
Hämochromogen 534. 578.
— Eisen als Ferroverbindung 570.
Hämocyanin 533. 535.
— Kupfergehalt 533.
Hämoglobin 523. 531. 532. 535. 562. 566. 567. 569. 570. 574. 575. 576. 577. 578. 580.
— chemische Einheitlichkeit 567. 568.
— Darstellung v. Krystallen 566.
— farblose Eiweißkomponente des 569.
— in Kristallform 567.
— -lösungen 568.
— Molekulargewicht 569.
— -ometrie u. Spekrophotometrie, objektive 573.
— peroxydasenartige Wirkung 531. 533.
Hämoglobin, reduziertes 577.
— Sauerstoffbindung darin 577.
— u. Kohlensäure, Verbindung zwischen 580.
— Veränderlichkeit 567.
— -verbindung mit Sauerstoff, Dissoziation im Vakuum 571.
— Verhalten gegen Peroxyde 528.
— Vermehrung 479. 589.
— Verminderung beim Hunger 491.
Hämokonien 361. 362. 367.
— Auswandern ders. a. d. Blutbahn d. d. Kapillarwände 363.
— Verschwinden a. d. Blutbahn 362.
Hämolyse 42. 334.
Hämolysinbildung im Fieber 618.
Hämolysine 54.
Haferkuren 216. 269. 434.
Haferstärke 216. 270.
— Verhalten z. diastatischen Ferment 216.
Haifische, Hyperglykämie 248.
— Reichtum an Harnstoff 101.
Haifischleber 158.
Halogenbenzoesäuren 468.
Halogenphenole 467.
Halogensubstituierte Fettsäuren, Oxysäuren, Keton- u. Aminosäuren 455.
Hammelserum 615.
Hammeltalg 374. 409. 414.
— Fütterung v. Karpfen u. Goldfischen damit 375.
— Mästung eines Hundes damit 375.
Hamster 19.
Haptogenmembran 420. 422.
— organisierte Natur 421.
Harn 49. 55. 56. 57. 59. 80. 83. 98. 99. 100. 105. 108. 112. 113. 115. 117. 118. 119. 120. 123. 124. 129. 131. 132. 134. 138. 142. 143. 144. 145. 157. 158. 161. 162. 164. 165. 174. 179. 214. 226. 232. 251. 252. 256. 263. 264. 265. 282. 283. 285. 289. 297. 298. 318. 320. 367. 368. 439. 446.

Harn, Albumosen darin 85.
— Ammoniakausscheidung darin 495.
— Ausscheidung v. saurem 102.
— -basen 131.
— d. Schimpansen 162.
— -dextrin 264.
— Diazoreaktion 143.
— -farbstoff 136. 138. 140. 141. 605.
— flüchtige Amine 133.
— -gärung 112.
— — ammoniakalische 133.
— gichtischer 180.
— -glukuronsäure 317.
— -kolloide 145.
— -konkremente, Beziehungen z. Gicht 179.
— Laktose zugleich mit Galaktose darin 282.
— Nitrite darin 278.
— Osazon aus zuckerfreiem nach Salzsäurehydrolyse 289.
— Oxyproteinsäuregehalt d. normalen 142.
— -pentose, Synthese 287.
— — tägliche Ausscheidungsmenge 287.
— -purine 150. 151.
— — Analyse 166.
— — -anteil, endogener 150. 151.
— — exogener Anteil 150.
— — u. Kernzerfall 150.
— — Herkunft endo- u. exogener 150.
— Reststickstoff des 134.
— Säuregehalt 176.
— Säuregrade 176.
— -saure Diathese 179.
— -säure 101. 134. 147. 148. 150. 152. 153. 154. 156. 157. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 173. 174. 175. 176. 178. 179. 180. 185. 186. 189. 482.
— — Abbau im menschlichen Stoffwechsel 160.
— — -ablagerungen 182.
Harnsäureablagerungen, Bedeutung des Alkaligehaltes der Gewebe 185.
— — — in Geweben 179.
— — — Lokalisation der 180.
— — Adsorptionsvermögen gewisser Gewebsformen für 181.
— — Affinität der Gewebe 174. 175.
— — — d. normalen Knorpels zur 180.
— — Alkaliverbindungen 175.
— — Anhäufung 158.
— — — im Blut 171. 179. 186. 189.
— — Ausscheidung 156. 161. 173. 188. 488. 604.
— — — d. d. Niere 187.
— — — im Fieber 152.
— — — kompensatorische 175.
— — — Kurve beim purinfrei ernährten Gichtiker 172.
— — — Steigerung durch Radiumemanation 187.
— — — vermehrte 188.
— — — verschleppte beim mit purinhaltiger Nahrung ernährten Gichtiker 173.
— — ausscheidungskurve beim akuten Gichtanfall 172.
— — — Einfluß d. Radiumemanation 187.
— — Bestimmung 166.
— — -bildner, Mangel an 478.
— — -bildung aus Nukleinsäuren 147.
— — — endogener Anteil 147.
— — — endogene u. exogene 146.
— — — erhöhte 170.
— — — exogener Anteil 146.
— — — i. d. Milzpulpa 147.
— — — oxydative 152. 154. 155. 170.
— — — synthetische 152. 154. 170.
— — — synthetische, bei Vögeln u. Reptilien 152. 172.
— — — vermehrte 171.
— — bindung, Festigkeit 180.

Harnsäurebindung im Blut 175.
— — -depots im Körper 174.
— — Dreikohlenstoffkern darin 454.
— — ein Endprodukt d. Stoffwechsels 171.
— — Elimination, erschwerte oder verlangsamte 171. 183.
— — endogene Ausscheidung 161.
— — Bildung 151.
— — Kurve 172.
— — Fällung 166.
— — -flut 172.
— — -gehalt d. Blutes, Vermehrung 154.
— — im Blut zirkulierende 179.
— — im Stoffwechsel d. Vögel 182.
— — intramuskulär eingeführte 174.
— — komplexe Lösungsbedingungen 179.
— — »locker« u. »fest« gebundene 179.
— — Löslichkeit im Blut 188.
— — Lösung im Blute 177.
— — -lösung, übersättigte 177.
— — Nukleinsäureverbindung der 178.
— — oxydase 187.
— — oxydation zu Allantoin 156.
— — oxydatives Zerstörungsvermögen d. Organismus 171.
— — Paarung m. Nukleinsäure 178.
— — parenteral verabreichte 157. 161.
— — Prädilektionsstellen der Ablagerung 180. 181.
— — -retention 173. 174. 183.
— — — in Blut, Lymphe u. Geweben 174.
— — Rückbildung 164.
— — Salze, zwei Reihen primärer 177.
— — Schicksal d. intermediären beim Menschen 158. 161.
— — Sedimente u. Konkremente, Bildung 179.
Harnsäureskelett, Aufbau 152.
— — -stauung i. d. Nieren 173.
— — -stoffwechsel, Allantoin als Endprodukt 157.
— — — intermediärer 157.
— — Synthese 153. 154. 188.
— — Trennung im Blute befindlicher 167.
— — Übergang v. Adenin u. Guanin 147.
— — Umwandlung in Allantoin 171.
— — Ursprung im Säugetierorganismus 146.
— — Verhalten der 184.
— — — künstl. zugef. im menschl. Stoffwechsel 159.
— — — subkutan beigebrachter 160.
— — Vermehrung durch Krämpfe 152.
— — — im Blute d. Gichtiker 168. 169.
— — Wirkung als Entzündungsreiz 180.
— — Zersetzlichkeit im menschl. Organismus 162. 175.
— — -zerstörung 156. 158. 163. 164. 186. 187.
— — — im lebend. Organismus 156.
— — — oxydative 171. 187.
— — — oxydative u. Allantoinbildung in Leberextrakten 164.
— — — verminderte bei Gicht 171.
— -stickstoff 265. 481.
— -stoff 58. 59. 96. 97. 98. 99. 101. 103. 104. 106. 121. 134. 135. 142. 144. 152. 153. 154. 157. 160. 163. 171. 179. 189. 433. 469. 557. 564.
— — Abnahme im Harne schlafender Murmeltiere 116.
— — -anhäufung 601.
— — -ausscheidung 101. 105.
— — — Abhängigkeit v. d. Eiweißzufuhr 482.
— — — Maximum 488.

Harnstoffausscheidung, postcönale 104. 488.
— — — vermehrte 601.
— — -bildung 101. 103. 106. 488.
— — — fermentative in Organextrakten 104.
— — — im Organismus 100.
— — — Mechanismus 98.
— — — Ort der 100.
— — Best., quantitat. 105. 106.
— — Entstehung 96.
— — Glykokoll als Vorstufe dess. 109.
— — Hydrolyse 105.
— — im Blute 59.
— — im Harn 516.
— — oxydative Synthese 96.
— — physiolog. Bedeutung 105.
— — Reichtum d. Haifische 101.
— — -stickstoff, Herabsinken des 135.
— — -synthese 10.
— — — i. d. Leber, Störung 436.
— — — Wöhlersche 97.
— — Umwandlung in Ammoniak 105.
— — Vorstufe des 98.
— — Wirkung v. subkutan eingeführtem 488.
— -trockensubstanz, Lösungswärme 516.
— Übergang eines körperfremden Proteins in dens. 55.
— Untersuchung auf Pentosen 291.
— -zerstörung im Organbrei v. Säugetieren 158.
— Zuckerausscheidung 291.
Hauptatmung d. Gewebe, Steigerung durch Pnein 551.
— u. akzessorische Atmung d. Tiergewebe 551.
Hautatmung 584.
Hautfett mit Frauenmilch ernährter Kinder 376.
— Ölsäuregehalt im Säuglingsalter 376.
Hautfett, Verarmung an Ölsäure bei Abmagerung eines Säuglings 382.
Hautnekrosen nach Suprarenininjektionen 310.
Hefe 81.
— -gärung 325.
— -maltase 215.
— -pilze 321. 323. 339.
— -zymase 322.
Heißluftbäder 598.
Heloderma suspectum, Krustenechse 26.
Hemielastin 55.
Hemiurate 176.
Hemizellulose 196. 197. 198. 269.
Hemizellulosepräparat aus Agar-Agar 269.
Herz 377.
Herzarbeit, vermehrte 584.
Herzlungenpräparat 253.
Herzmuskulatur 412.
— diastat. Vermögen 212.
Herztätigkeit, Veränderungen in der 589.
Herz- u. Atmungsarbeit, beschleunigte 596.
Heterocyklische Verbindungen 313.
Heterolytische Fermente 52.
Heteromorphismus 567.
Heteroxanthin 165.
Heu 196.
Heubazillus 76.
Hexahydrobenzoesäure, Übergang in Benzoesäure 460.
Hexahydrotetraoxybenzoesäure 188.
Hexamethylentetramin 189.
Hexosen 224. 225. 230. 289. 320. 329.
H-Ionenazidität, Verschiebung 605.
Hippursäure 96. 106. 107. 108. 109. 110. 115. 134. 468.
Hippursäureausscheidung beim Fleischfresser u. b. Menschen 108.
— vermehrte 111.
Hippursäurebestimmung 112. 113.
Hippursäurebildung 112.
— beim Pflanzenfresser 109.

Hippursäure, fermentative Spaltung der 114.
— Spaltung durch Bakterien 114.
Hippursäuresynthese 108. 114. 188. 468.
— i. d. Niere 108.
Hippursäure, Zersetzlichkeit 112.
Hirudin 299.
Histidin 140. 144. 155. 605.
Histozym 108.
Hitzekoagulation, Wirkung 363.
Homogentisinsäure 459. 460. 461.
— u. i. Muttersubstanzen, Verh. im Organismus 460.
Hordein a. Gerste 487.
Hormon 8. 254. 308.
— d. Pankreas u. d. Nebenniere, Antagonismus zwischen 259.
Hühnercholera 618.
Hundeleber 250.
— überlebende glykogenfreie 234.
Hundeserum 94.
Hunger 363. 364. 424. 432.
— -azidosis 494.
Hungerbedarf an potentieller Energie 519.
Hungerdiabetes 211.
Hungereiweißumsatz, Steigerung 307.
Hungereiweißzerfall 308.
Hungerempfindung 496.
Hunger, Energiewechsel dabei 491.
Hungergefühl 497.
Hunger, Gesamtumsatz dabei 491.
Hungerharn 494.
Hungerkünstler 424. 474.
Hungerkuren 389.
Hungerstoffwechsel 481. 488. 489. 599.
Hungerumsatz 371.
Hungerzustand 395. 409. 472. 497. 509.
— bei Wasserentziehung 489.
— Ertragung dess. 489.
Hydrazin 48. 260. 558.
— -vergiftung 80.
Hydrazon 278.
Hydrochinon 459. 529. 536.
Hydrolytische Spaltungsprodukte einfacher Nährstoffe 485.
Hydroxylamin 558.
Hydroxylaminoessigsäure 99.
Hydroxylaminverfahren 203.
Hydroxyle, Wanderung d. 459.
Hydroxylierung 459.
Hydrozimtsäure 107.
Hyperazidität 7.
Hyperglykämie 246. 257. 258. 260. 263. 264. 271. 273. 281. 297. 298. 300. 305.
— d. Diabetiker 263.
— d. Haifische 248.
— durch Phloridzin nach Ausschaltung der Nierenfunktion 275.
— durch Reizung des zentralen Vagusstumpfes 302.
— nach Laporotomie 293.
— nach Salzinjektionen 294.
— nach Splanchnicusreizung 301.
— u. erhöhte Zuckertoleranz bei Menschen mit Morbus Addisonii 301.
Hyperinose 607.
Hypersekretion 7.
Hyperthermie 602. 613.
— durch chemisch definierte Substanzen erzeugte 616.
Hyperthyreoidismus, Herabsetzung d. Zuckerassimilationsgrenze 307.
Hypophysäre Fettsucht 311.
Hypophyse 247. 308. 309.
— Beziehung z. Kohlehydratstoffwechsel 309.
— Sensibilisierung sympathischer Nervenendigungen durch ihre Bestandteile 310.
— Überfunktion 310.
Hypoxanthin 147. 148.

Ichthyosis 598.
Icterus 151 588.
— catarrhalis 103. 283. 318.

Ileum, Verätzung 248.
Imidazolaminoessigsäure 144.
— -propionsäure 144.
Imidazolkerne 144. 155.
Iminoallantoin 163.
Implantierte Gewebe 84.
Impulse, autonome 305.
— sympathische 305.
Inanition 424.
— Wirkung der 222.
Inbibitionsvermögen d. Zellen 608.
Indigo 522. 523. 524.
Indikatorenmethode 12.
Indol 12. 313. 317. 459.
Indophenolblau 538.
— -synthese Ausbleiben der 539.
Indophenoloxydasen 538. 540.
— synth. Bildung 538.
— -weiß, aus Indophenolblau, reduziertes 538.
Indoxyl 313. 459.
Infektion, bakterielle 29.
— mit Bacterium coli 618.
— — Milzbrand 618.
— — Pneumokokken 618.
— — Streptokokken 618.
Infektionskrankheiten 115.
Influenza 261.
Infusorienarten 202.
Infusorien (Paramäcien), Fettaufnahme u. Zerlegung durch sie396.
Injektionen, subkutane m. bromierten Fetten 372.
— — — Olivenöl 372.
Innere Sekretion 296.
Inosit 448. 449.
Integrativfaktor 160. 161.
Intoxikation durch die Produkte pathogener Mikroorganismen 618.
Intravenöse u. intraperitoneale Blutinfusionen 499.
Intravitale Organverfettung 408.
Inulin 227. 268.
— -kuren 268.
Invasionskoeffizient 574.
Invertasen 208.
— tierische 215.
Invertin 193. 205. 469.
Iridium 545.
Isoamylalkohol 458.
Isovaleraldehyd 429. 457.
Isovaleriansäure 419. 430. 457. 458.
Isoamylamin 430. 458.
Isobuttersäure 200. 419.
— -vergiftung 426.
Isobutylessigsäure 419.
Isodynamie, Gesetze der 518.
Istituto Mosso 586.

Jekorine 206.
Jekorin, als Zwischenprodukt zw. Fett u. Eiweiß 403.
Jod 90. 139. 216. 442. 533. 547.
— -albacid 57.
— -alkali 57.
Jodate 553.
— -benzol 465.
— -eiweiß 57.
Jodide 553.
Jodjodkalium 220.
Jodkali 12. 441. 527.
Jodlösung 166. 444.
Jodoform 444.
Jodreaktion 527. 528.
Jodsäure 139.
Jodsalze, Vorbehandlung damit 90.
Jodsaures Kalium 12.
Jodverteilung 57.
Jodwasserstoffsäure 527. 547.
— Oxydation 537.
Jonenbeweglichkeit 10. 11.
Jonenwanderung 581.

Kabljaufleisch, glykogenarmes 232.
Kachexien 250. 364.
Kadaverin 117. 118. 408.
Kälteeinwirkung 587.
Käse 27.
Kaffeedekokt 616.
Kaffein, s. a. Koffein 164. 165.
Kalilauge 219. 534.

Kalium 336.
— — azetat 106.
— -bichromat 442.
— -ferricyanid 559. 560.
— -permanganat 113. 138. 166.
— -permanganat, Titration d. Oxalsäure 12.
— u. Calciumsalze, Hemmung der Glukosurie dadurch 294.
— -salze 42. 421.
— -seifen, schwerlösliche 436.
— -verlust 436.
Kalomel 107.
Kalorimeter 508.
Kalorimetrische Bombe 516.
Kalorisches Gleichgewicht 519.
Kampfer 255. 314.
— -glukuronsäure im Harn 318.
Kapillaradsorption 421.
Kaprinsäure 385. 418.
Kapronsäure 385. 419. 426.
Kaprylsäure 385. 418.
Karbaminoreaktion 580.
Karbohydrasen 209.
Karbonyldiharnstoff 163.
Karlsbad 270. 390.
Karnitin 132.
Kartoffelkur, Rosenfeldsche 390.
Kartoffelstärke 216.
Karzinom 66. 115. 145. 283. 424.
— -kachexie 143.
Karzinomkranke, Eiweißstoffwechsel der 135.
— Neutralschwefel 141.
Kasein 21. 27. 28. 46. 65. 70. 87. 94. 421. 482. 484. 498. 499.
— ein kohlehydratfreier Körper 230. 235.
— im Sekret d. Talgdrüsen 420.
— -kalk 28.
Kaseinteilchen, ultramikroskopische 422.
Kasein- u. Fleischfütterung vergleichende 235.
Kaseinverdauungsprodukte 61.
Katalasen 526. 537. 544. 546. 550.
Katalase d. Blutes in hämoglobinfreiem Zustand 545.
Katalasengehalt v. Geweben 547. 548.
Katalase, katalytisches Vermögen 546.
Katalasen, physiolog. Bedeutung 547.
Katalasepräparate, Verfahren z. Herstellung hochwirksamer 545.
Katalasenproduktion, kompensatorische Vertretung d. Organe darin 548.
Katalasen, Rolle beim Fettumsatz 549.
Katalase, Rolle bei den Befruchtungsvorgängen im Ei 548.
Katalasen u. kolloidale Metalle, Analogien in der Wirkung 546.
— — — — Unterschiede in der Wirkung 547.
Katalase- u. Peroxydasegehalt d. Organe, Parallelismus 548.
— Vermehrung in der Leber 548.
— Wertbest. 545.
— -wirkung 549.
— Wirkung oxydative 550.
— — Reaktionskinetik 546.
Katalysatoren 336. 524. 532. 534. 555.
— anorganische 538.
— biologische 538.
Katalytische Kapazität 546.
— Wirkung d. Metalle 535.
Kefirlaktase 312.
Keimung, ölreicher Samen 243.
Kernsprengungen 460.
Kernzerfall u. Harnpurine 150.
Ketone 313.
α-Ketosäuren, Übergang in Aminosäuren 69. 111.
Klima, heißes 477.
Klimatische Faktoren 593.
— Faktoren, Wirkung 587.
Knochenmark 87. 362.
— erhöhte Tätigkeit des 588.

Knorpel 148.
— -stücke, Verhalten bei Digestion in Natriumuratlösungen 180.
Koagulationsvorgänge 405. 421.
Kochsalz 577.
— Retention 609.
Kokain 616.
Kokainisten 286.
Kokosbutter 374.
Kokosfett 409.
Kokosöl 417.
Koktolabiles Gift im rohen Fleisch 257.
Körperfremde Stoffe, Schicksale im Organismus 454. 455.
— Substanzen, organische, Ausscheidung 455.
— — Schicksale im Organismus 443.
Körperproteine, Veränderung d. chem. Eigenart d. d. Hungerzustand 493.
Körperruhe 509.
Koffein, s. a. Kaffein 299. 300. 616.
Koffeinvergiftung, zentrale Nervenreizung dadurch 294.
Kohlehydrat 149. 192. 210. 223. 226. 234. 238. 242. 288. 323. 392. 401. 447. 449. 487. 517. 554.
— -Abbau über Milchsäure 450.
Kohlehydrate, antiketogene Wirkung 434.
Kohlehydratbestände 298.
— der Leber, Liquidation 248.
— im Organismus 242.
Kohlehydrate, Beteiligung an der Verbrennung 241.
Kohlehydratbildung aus Fett 496.
Kohlehydrat, dextrinartiges im Pfortaderblute 195.
— -entziehung 264.
Kohlenhydrate, Farbenreaktionen 204.
— fermentative Spaltung der 206.
Kohlehydratform, unschädliche für Diabetiker 268.
Kohlehydratfreie Muskelpreßsäfte 449.
Kohlehydratgruppe 230.
— im Eiweißmolekül 230.
— -haushalt d. Leber 222.
Kohlehydrate, hochmolekulare 195.
— im normalen Harn 195.
Kohlehydratkarenz 432.
— u. Azidose 431.
Kohlehydrat, komplexes 207.
— -mangel 401.
— -mast führt zu ölsaurearmem Fett 381.
— -mästung 251.
— — Lipämie darnach b. Gänsen 369.
— — Überfüllung der Glykogendepots 229.
— — Zuckerstrom aus der Leber in das Blut darnach 298.
— -mobilisierung 308.
— Neubildung in glykogenfreien Organen 233.
— nichtvergärbares 207.
— polymeres im Harn 290.
— — Übertritt aus Blut in den Harn 264.
— -reaktionen 289.
— -reiche Nahrung, Mästungsversuche damit 380.
— Reservevorräte 223.
— Resorption 193.
— — im Magen 195.
— Schicksale im Verdauungstrakte 195.
— -spaltende Fermente 501.
— -spaltendes Sekret 192.
— -spaltung 324.
— — Beginn im Magen 192.
— -stoffwechsel 191. 218. 223. 244. 246. 258. 268. 296. 297. 304. 305. 307. 312. 321. 354. 369. 494.
— — Beziehung d. Drüsen mit innerer Sekretion dazu 293.
— — — z. Fieber 606.
— — ein ihn beeinflussendes inneres Sekret 249.

Kohlehydratstoffwechsel, Stellung der Leber 251.
— -toleranz, Erhöhung 269. 305. 311.
— Übergang i. e. Aminosäure 465.
— — in Fett 369.
Kohlehydrate, Umwandlung im Organismus in Fett 379. 380.
Kohlehydratverbrennung 391.
Kohlehydrate, Verdauung 191.
Kohlehydratverdauung im Darm 193.
— — im Magen 192.
Kohlehydrate, Verwertung komplexer 215.
Kohlehydratvorräte d. Organismus 314. 337.
— Neubildung auf Kosten der Eiweißkörper 273.
Kohlehydratzersetzung in d. Organen 606.
Kohlehydrate, Zufuhr, Hemmungswirkung auf die Azetonkörperausscheidung 424.
— zusammengesetzte, Spaltung nach parenteraler Zufuhr 215.
Kohlenoxyd 294. 332. 572. 591.
— Bindung durch Kupferchlorür 578.
— -blut 572.
— Erstickung dadurch 300.
— -hämoglobin 579.
— Verdrängung des Sauerstoffs damit im Blut 572.
— -vergiftung 582.
Kohlensaures Alkali, Übertritt aus d. Blutzellen in das Plasma 581.
Kohlensäure 73. 88. 98. 99. 106. 163. 186. 188. 200. 201. 238. 253. 320. 321. 322. 324. 328. 329. 331. 335. 336. 338. 339. 341. 380. 439. 442. 528. 565.
— Beziehung zur Globinkomponente d. Blutfarbstoffes 580.
— -bildung 323.
— Massenwirkung 8.
— -spannung, Einfluß der 576.
Kohlenstoffrest, Retention nach Fleischfütterung 400.
Kolbenkeilhämoglobinometer 572.
Kolloide 42.
Komplementablenkung u. Überschußhemmung beim Zusammenwirken v. Ambozeptor u. Komplement 326.
— thermolabiles 357.
— Trypsinogen als 42.
— -wirkung, Erklärung aus rein physikalischen Faktoren 357.
Kondensation zu neuen Eiweißmolekülen 72.
Kondensationsvorgänge einfacher Zucker 329.
Kondensatorische Vorgänge im Darm 60.
Konkremente 117.
Kopfrespirationsapparat 507.
Kost, künstliche 486.
Kostmaß 472. 473. 474.
Kostordnung, Ebsteinsche 389.
Krämpfe 39.
— Vermehrung d. Harnsäure dadurch 152.
Kraftwirkungen, elektrische 547.
Krankenernährung 66.
Kreatase u. Kreatinase 123.
Kreatin 104. 121. 122. 123. 124. 127. 128. 130. 495. 557. 604.
— -abspaltung, autolytische 128.
— — aus anderen Organen 128.
— bakterielle Zerstörung im Darm 124.
— Best. quant. 121.
— — b. Anwesenheit v. Zucker 122.
— Beziehung z. Muskeltätigkeit 126.
— Bildung 130.
— — durch Methylierungsvorgang 130.
— — Topographie 128.
— — u. Gewebseiweißzerfall, Zusammenhang zwischen 125.
— Entstehung aus Arginin 130.

Kreatin, fermentative Anhydrierung in d. Leber 129.
— -gehalt der Muskeln 131.
— Neubildung bei Organautolyse 130.
— -stoffwechsel 122. 129.
— — Beziehungen z. weibl. Sexualapparat 129.
— Umwandlung in Kreatinin 122.
— u. Kreatinin, Zusammenhang zwischen 122.
— -Vermehrung im Harn nach Menstruation, bei Gravidität u. postpuerperaler Involution d. Uterus 129.
— -Kreatinin-Ausscheidung 125.
— — — Beeinflussung durch argininreiche Eiweißkörper 131.
— — — Beziehung z. Gewebseiweißzerfall 125.
— — — endogener u. exogener Anteil 124.
— — — Steigerung 126.
— — -gehalt Zunahme 127.
Kreatinin 121. 122. 123. 124. 128. 134. 482. 495. 604.
— -Ausscheidung 275. 488. 604.
— — Parallelismus zur Azidosis 127.
— -bestimmung 122.
Krebsmuskelextrakt 222. 299.
Kresol 314. 467.
Kresolglukuronsäure und Kresolschwefelsäure, Baryumsalz der 314.
Krotonsäure 430. 441. 456.
Kryoskopische Bestimmungen 220.
Kuhbutter 374. 382.
Kuh- u. Frauenmilch, Verschiedenheiten zwischen 28.
Kupfer-Azetat 137. 140. 141.
— -chlorür 578.
— -salze, Sauerstoffübertragung d. sie 535.
— -sulfat 166.
— -verbindungen 533.
Lab 22. 26. 28. 30. 31.
Labferment 30.
— Bedeutung dess. in d. Verdauungsorganen 30.
— u. Pepsin, Frage ihrer Identität 30.
— — — Trennung beider 31.
Labgerinnung 26.
Labungsvorgang als ein Aggregationsvorgang kolloider suspendierter Teilchen 29.
— Beteiligung bakterieller Prozesse daran 29.
— physiologischer Endzweck 29.
— Ultramikroskopische Beobachtungen 28.
— u. Eiweißkörper der Milch 27.
Lachs 155.
Ladungstheorie 42.
Lävulose 225. 226. 227. 251. 278. 331.
— Assimilation 268.
— -fütterung 226.
— Nachweis mit Diphenylamin u. Salzsäure 278.
— — mit Resorcin u. Salzsäure 278.
— Polysaccharid der 268.
— Umformung beim Diabetiker 263.
— Umwandlung in Dextrose beim Diabetiker 470.
— Vorkommen im Fruchtwasser 279.
— — im Harn neugeb. Kälber 279.
Lävulosurie 271. 277.
— alimentäre 279.
— bei Diabetes 278.
— Beeinflussung der 279.
— Beziehungen zu Störungen der Leberfunktion 279.
— echte bei Diabetes 278.
— eine Begleiterscheinung d. Gravidität 279.
— Nachweis der 277.
— reine 279.
— »urogene« 278.
Lakkase 536.

Lakkase eine Manganverbindung 653.
Laktalbumin 28. 487.
Laktam- u. Laktimform d. Urate 177. 186.
Laktase 193. 218.
Laktazidogen 447. 449.
Laktimurat 177. 186.
Laktoglobulin 28.
Laktokonien 28.
Laktolasen 322.
Laktose 194. 282. 328.
— im Harne 282.
— im Harne saugender Individuen entstammt den Brustdrüsen 281.
— Verschwinden ders. aus d. Harn nach Brustdrüsenamputation 281.
Laktosurie 271. 277. 280. 281.
— bei Abortus 281.
— bei Milchkühen 280.
— d. Säuglinge 282.
— der Wöchnerinnen 280.
— vor der Entbindung 280.
Langerhanssche Inseln 246. 247. 333.
— hyaline Degeneration 260.
— hydropische Degeneration 260. 261.
Lanolin 347.
Laurinsäure 418.
Lebensdauer, Gesetzmäßigkeit für die 514.
Lebensführung, Regelmäßigkeit 475.
Leber 62. 83. 100. 101. 102. 109. 115. 124. 128. 129. 148. 158. 190. 211. 221. 222. 224. 225. 226. 234. 251. 274. 275. 281. 283. 291. 292. 300. 323. 362. 377. 388. 429. 433. 528.
— Abgabe diastatischen Ferments a. d. Blut 215.
— -affektionen 145.
— Anhydrierungsvermögen der 129.
— -arterie 153.
Leberatrophie, akute, gelbe 59. 82. 100. 115. 283. 454.
Leber, Aufgabe ihres Glykogen- u. Fettdepots 379.
Leberausschaltung 100. 129. 153.
— — aus dem Pfortaderkreislauf 223.
Leberautolyse, Steigerung 90.
Leber, Bedeutung als Glykogendepot 223.
— der Phosphortiere, glykogenfreie 410.
Leberdiagnostik, funktionelle 318.
Leberdiastase 211. 212.
— Aktivierung 212.
Leber, diastatische Kraft 252.
Leberdurchblutungsversuche 449.
Lebererkrankungen 143. 261. 454.
— Ammoniakabscheidung dabei 101.
Leber, Essigätherextrakt 414.
Leberexstirpation 101.
— bei Gänsen 454.
Leberextrakte 148.
— bei Hydrolyse, zuckerabspaltende Substanz darin 220.
Leberfermente, verstärkte Tätigkeit der diastatischen 251.
Leber, Fettüberfüllung 365.
Leberfunktion 64.
— Ausfall 101. 153.
— Prüfung 128. 129. 283.
— Schädigungen der 115. 116. 282. 283.
Lebergefäße, Unterbindung 100.
Leberglykogen 221.
— Ausschüttung des 300.
Leber, glykogenbildende Funktion der 37. 252. 273. 374. 464.
— glykogenfreie 464.
— glykogenfreie, postmortale Glykoneogenie 234.
— Glykogenfreisein bei Intoxikationen 410.
— glykogen- u. zuckerfreie 448.
— Glykogenmobilisierung 222.
— Glykogenvermehrung darin 232.
— ihr Vermögen Zucker aus kohlehydratfreiem Material zu produzieren 252.
— -karzinom 129.

Leber, Kohlehydrathaushalt der 222.
— -krankheiten 103.
— -läsionen, lokale 222.
— Liquidation der Kohlehydratbestände 248.
— Oxydationsvermögen, Herabsetzung durch Narkotika 378.
— diabetische, Glykogenbildung, diastatisches Vermögen u. Zuckerbildung aus kohlehydratfreiem Material darin 250.
Leberproteide 411.
Leber, Reservefett darin 369.
— Rolle d. bei der Verarbeitung d. aus d. Blutbahn ausgetretenen Fettes 367.
— -schädigungen nach Injektion v. Methylenblau oder Fluornatrium 102.
— — nach Vergiftung mit Äthylendiamin 318.
Lebersekret d. Weinbergschnecke 198.
— v. Mollusken u. Crustaceen 198.
Leber, Störungen der 270.
— Syphilis der 115.
— überlebende 98. 99.
— überlebende, Glykogenbildung darin 226.
— u. ihr Glykogengehalt, Beziehung z. Zuckerstich 293.
— Unvermögen der pankreasdiabetischen zur Glykogenbildung 251.
— -verfettung 48.
— Verhalten bei Phosphorvergiftung 82.
— Vermehrung der diastat. Kraft durch Adrenalininjektion 212.
— -verödung 151.
— — durch Säureinfusion 318.
— — durch Säureinjektion 100.
— -zirrhose 100. 115. 119. 261. 279. 318.
— -zustand, Beurteilung dess. beim lebend. Menschen auf chem. Wege 283.
Lebertran 382.
Leichenwachsbildung 407.
Leinöl 374. 409. 417.
Leistungsfähigkeit für mechanische Arbeit im Hochgebirge 593.
Leukämie 116. 151. 169.
— lymphatische 86.
— myeloide 86.
Leukobase d. Brillantgrüns 537.
— d. Malachitgrüns 529.
Leukomalachitbase 534. 537.
Leukomalachitgrün 529. 533.
Leukomalachitgrünprobe 529. 530. 534.
Leukoproteasen 86. 87.
— u. Antileukoprotesasen 86.
Leukozyten 151. 213. 323. 332. 333. 527.
— Bedeutung für d. Blutglykolyse 333.
— -granula 530.
— mononukleäre 86.
— polynukleäre 86.
— verdauende Fermente der 86.
— Verminderung beim Hunger 491.
— -fermente, proteolytische 86.
Leuzin 45. 61. 67. 92. 110. 419. 429. 457. 458. 464. 470.
— Zerfall in 2 Dreikohlenstoffkomplexe 236.
Lezithalbumine 8.
Lezithide 207. 378.
Lezithin 206. 267. 346. 359. 366. 372. 502.
— d. Galle, Rolle b. d. Fettspaltung 356.
Lezithinämie 366.
Lezithinsuspension, Klärung d. Zusatz gallensaurer Salze 359.
Lignin 196.
Linksmilchsäure, Verhalten im Organismus 454.
Lithiumchlorid 105.
Lithiumlaktat 443.
Lipämie 267. 360. 366. 367. 369. 424.
— bei fettleibigen Alkoholikern 369.

Lipämie bei Pankreasexstirpationen 365.
— bei Phloridzindiabetes 365.
— beim protrahierten Coma diabeticum 365.
— beim Rheinlachs infolge Fettmobilisierung 365.
— Beziehung zur Gewebseinschmelzung 267.
— diabetische 266. 365. 366.
— Eintritt ders. z. Zeit des Verbrauchs d. Kohlehydratvorräte 365.
— fötale, bei Meerschweinchenföten 468.
— infolge Mobilisierung d. Fettdepots 364.
— nach Aderlässen 363.
— nach Narkose 366.
— pathologische 364.
Lipase 357. 395. 399. 407.
— d. Leukozyten 396.
— d. Magens 343.
— d. Magen- u. Darmsaftes, Beteiligung a. d. Fettspaltung 355.
— d. Pankreassaftes, Aktivierung d. d. Galle 359.
— d. Pankreas u. Darmsaftes, Fettspaltung dad. 358.
— d. Pankreas u. Darmsaftes, Fettsynthese dad. 358.
— -gehalt d. Organe, Veränderung 397.
— »echte« 395.
— »echte«, Spaltung d. Neutralfette d. sie 398.
Lipoide 211. 330. 372. 480. 486.
— aktivierende Wirkung auf Ferment u. Toxinwirkungen 330.
— Ausschwemmung aus d. Zellen 366.
— Bedeutung f. d. Ernährung 372.
— -gehalt der Plazenta 369.
— Umwandlungen 363.
— -lösende Substanzen 84.
— -steatose 414.
Lipolyse 395.
Lipolytische Fermente 395. 396. 397.
— d. Magens 343.
Lipolytische Vorgänge im Magen 345.
Lipoproteide 405.
Lipurie 368.
— u. Albuminurie 368.
Liquor ferri oxydati dialysati 203.
Löfflerplatte 86.
Löslichkeitsänderungen 178.
Lues 261.
Luftverdünnung 591.
Lumbalpunktion 263.
Lunge 412.
Lungen-Arbeit, Ausfall d. respiratorischen 583.
— -ausschaltung, partielle 583.
— -exstirpation 583. 584.
— -gefäße, Erweiterung 584.
— -gewebe, Hypertrophie d. alveolaren 584.
— -kreislauf, mechanische Störung 591.
— -phthise 433.
Lymphabsonderung 39.
Lymphagoga 222. 299.
Lymphdrüsen 527.
— Autolysat 85.
— -gewebe 86.
Lymphe erstickter Tiere, frei v. reduzierenden Substanzen 556.
Lymphoide Gewebe 527.
Lymphozyten 396. 530.
Lymphwege 249.
Lysin 117. 487.
— Fehlen dess. im Zein 479.
Lysolvergiftung 314.

Macacus rhesus 162.
Mäusekarzinome 89.
Mäusekrebse, Behandl. m. kolloidalen Schwermetallen 89.
Magendarmkranke Kinder 282.
Magen, einhöhliger der Einhufer 19.
— — d. pflanzenfressenden Säugetiere 200.

Magenferment, diastatisches 192.
— peptisches 3.
Magenfisteln 3. 5. 33.
Magen, Gefrierschnitte dess. 33.
Magengeschwür, Entstehung d. runden 26.
Magen, kleiner, Herstellung 3.
Mageninhalt, Aminosäuren darin 53.
— Übertritt des gelösten in d. Darm 16.
— Übertritt des sauren in d. Duodenum 36.
Magenlipase, Aktivierung d. d. Galle 344.
Magen, mehrhöhliger, der Wiederkäuer 19.
— Resorptionstätigkeit 17.
Magensaft 12. 19. 70.
— Best. d. freien Salzsäure 13.
— Bildung, assoziative 5.
— Einfluß des Kochsalzes auf den Chlorgehalt 9.
— Konzentration 71.
— lipolytische Kraft 344.
— Salzsäure des 10. 192.
— saurer 34.
Magensaftsekretion 4. 6. 7. 8. 9.
— Auslösung durch mechanische Reize 6.
— Beziehung der Speicheldrüsen dazu 7.
— exzitosekretorischer Effekt darauf 4.
— Intensität nach Fleischnahrung 6.
— Wirkung v. Bitterstoffen, Alkaloiden, Alkohol, Mineralwässern u. Neutralsalzen darauf 7.
Magensaft, Wirkung d. Salzsäure darin 192.
Magensalzsäure, Kochsalz der Nahrung als Quelle der 9.
Magenschleimhaut 52.
— Antipepsin darin 24.
— Entstehung freier Salzsäure darin 8.
— Impermeabilität für Chlorionen 9.
Magen, Totalexstirpation 17.
— überlebender 33.
— u. Darm, Schutz gegen Selbstverdauung 23.
— u. Ösophagusschleimhaut, Verhalten der 349.
Magenulzerationen, künstlich erzeugte 26.
Magenverdauung b. Amphibien, Reptilien, Vögeln 18.
— vergleichende Physiologie bei Säugetieren 19.
Magnesia 133.
Magnesiamischung 166.
Magnesiumchlorid 105.
Magnesiumverbindungen der Fettsäuren, Löslichkeit 346.
Maiskörner 487.
Malachitgrün 529.
Malachitgrünmethode, spektrophotometrische 532.
Malaria 602. 616.
Malonsäure 153.
Maltase 195. 208. 216. 226.
Maltasen, im Blutserum 215.
Maltose 193. 194. 206. 226. 331.
Mandelöl 417.
Mandelsäure 466.
— Ester d. razemischen 399.
— -methylester, Spaltung v. razemischem durch Lipase 470.
Mangan 336.
Manganoxyd 533. 536.
Manganperoxyd 524.
Mangansulfat 356.
Mangan- u. Eisensalzgemische 537.
Mannit 380. 434.
Mannose 198. 225. 470.
Marienbad 390.
Masern 115. 605.
Massenwirkungsgesetz 578. 579. 580. 581.
Mastlipämie 369.
Mechanismus d. Harnstoffbildung 98.
— d. vitalen Oxydation N-haltiger Substanzen 98.

Melaninartige Produkte 139.
Melaninbildung 139. 531.
Melanine 542.
Melitturie, gemischte 278.
Menthol 287.
Merkaptursäure 465.
Merkurinitrat 203.
— Titration damit 105.
Mesenterium 247.
Mesityloxyl 468.
Mesoxalsäure 153. 536.
Metalle, kolloidale 535. 545.
Methämoglobin 568. 570.
— Eisen in Ferribindung 570.
Methan 200. 201. 565.
Methylalkohol 276.
α-Methylbuttersäure 430.
Methylenblau 263. 264. 553.
— Entfärbung 600.
— Leberschädigung nach Injektion 102.
— -reaktion des Blutes 263.
— Reduktion 553. 554.
Methylglykoside 470. 469.
— stereoisomere 469. 470.
Methylglyoxal 338.
Methylguanidin 131.
Methylierungsvorgänge im Organismus 131. 165.
Methylphenylhydrazin 278.
Methylpurine 190.
Methylpyridylammoniumhydroxyd 131. 466.
Methylpyridin 132.
Methylxanthine 165.
Mikroorganismen, Bedeutung symbiotischer 199.
— Beteiligung a. d. Fettspaltung 355.
— Gärungstätigkeit zelluloseverzehrender 201.
— thermophile 201.
Mikrorespirometer 561. 562.
Mikrotonometer 572.
Milch 55. 533.
— Diastasegehalt 214.
Milchdrüse 280. 281.
Milchdrüse, autolytische Tätigkeit in einer funktionierenden 78.
— -funktion 419.
— — d. sezernierenden 368.
— ödematöse Schwellung 499.
Milchfett 414.
— Entstehung des 394. 415.
— — aus Eiweiß 416.
— — a. d. Kohlehydraten d. Nahrung 418.
— Unlöslichkeit in Äther 422.
— Ursprung 416.
— -zusammensetzung einer Amme 417.
Milch, Labungsvorgang u. Eiweißkörper 27.
β-Milchsäure 237.
Milchsäure 11. 75. 76. 153. 154. 201. 202. 236. 237. 255. 295. 322. 324. 325. 329. 335. 340. 341. 364. 383. 384. 434. 438. 443. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 452. 456. 563. 580.
— als Quelle der Muskelkraft 450.
Milchsäureanhäufung 609.
— i. d. Geweben 594.
— im Organismus 153.
Milchsäure, Auftreten b. d. Zuckerzerstörung 334.
Milchsäureausscheidung 454.
— -bedingungen 453.
Milchsäure, Best. nach Ryffel 446.
— — quant. nach Fürth u. Charnaß 443.
Milchsäurebestimmungsverfahren 443.
Milchsäurebildner, Glycerinaldehyd als solcher 452.
Milchsäurebildung 153. 322. 447. 448. 450. 453.
— am überlebenden Katzenherzen 450.
— aus zerfallendem Eiweiß 449.
— aus Zucker 452.
— bei d. Autolyse 448.
— durch Spaltung v. Traubenzucker 450.

Milchsäurebildung, postmortale 213. 447. 449.
— Steigerung durch Zuckerzusatz 449.
Milchsäure, Bindung d. freien an die Gewebseiweißkörper 445.
— ein Zwischenprdoukt d. alkoholischen Gärung 339.
— Entstehung aus Zucker 335.
— — durch Zuckerzerfall 592.
— Extraktion aus ammonsulfatgesättigter Lösung 445.
— inaktive 335.
— Infusion verdünnter i. d. Blut 363.
— Nachw. im Magensaft 444.
— Quelle der 447.
— razemische, Verhalten im Organismus 454.
— Rolle beim Eintritt u. Lösung d. Totenstarre 450.
— Übertritt i. d. Blut 577. 592.
— Übertritt i. d. Harn 454.
— Umwandlung zu Laktazidogen 450.
— Ursprung aus Kohlehydraten 449.
— — aus Zucker 449.
— u. β-Oxybuttersäure, Best. neben einander 446.
— Vorkommen im Harn 453. 454.
— Vorkommen im Blut 453.
Milchsekretion ohne Degeneration d. Drüsenzellen 416.
Milchstromen 422.
Milchzucker 226. 500.
— -ausscheidung 281.
— — durch die Milch 280.
— Ausscheidung v. parenteral in d. Zirkulation gelangtem, im Harn 280.
— hydrolyt. Spaltung 280.
— im Colostrum 281.
— im Harn v. Wöchnerinnen 280.
— Injektionen von 280.
— ohne Spaltung resorbierter 282.
— Produktion i. d. Milchdrüse 275.
Milchzuckerspaltung, Insuffizienz d. enzymatischen im Darm 282.
Milchzucker, Übergang in den Harn 280.
— -zersetzung, Fähigkeit d. säugenden Organismus 281.
Milchzusammensetzung, Beeinflussung d. 418.
Milz 87. 148. 190. 362.
Milzextrakt 329.
Milzpulpa 147.
Mineralbestandteile, vermehrte Ausscheidung 255.
Mineralquellen, Wirkung 270.
Mineralwässer, glaubersalzhaltige 390.
Mischinfektionen 86.
Molkeneiweiß, albumoseartiges 27.
Monoaminosäuren s. Aminosäuren.
Monazetin 397.
Monobutyrin 397.
Monobutyrinspaltendes Ferment 395.
Monoglyzeride, Umwandlung in Triglyzeride 347.
1-Monomethylxanthin 165.
3-Monomethylxanthin 165.
7-Monomethylxanthin 165.
Mononatriumphosphat 577.
Mononatriumurat 175. 186. 188.
— Injektionen 182.
— Löslichkeitszunahme 186. 187.
Monosaccharide s. Zucker.
Mono- u. Polysaccharide, Synthese von 290.
— u. Tributyrinlösung, Verwendung ihrer Oberflächenspannung z. Nachw. esterspaltender Fermente 397.
Monotremen 419.
Monte Rosa 586.
Morbus Addisonii 301. 305.
— Basedowii 307.
Morphinisten 286.
Morphium 211. 294.
Morphiumnarkose 366.
Mucine 230. 359.

Mukoide 230.
Mukonsäure, Auftreten im Harn nach Benzolfütterung 460.
Murexidreaktion, in d. Knorpeln 180.
Murmeltiere, winterschlafende 116. 135. 242. 380. 495. 606.
Muscarin 39.
Muskel 128. 148. 151. 221. 298. 323. 326. 328. 330. 433. 448. 490.
— als Wasserdepots 607.
Muskelarbeit, angestrengte 126. 454. 582. 598.
Muskelatrophie 151.
Muskelautolyse 128. 449.
Muskelbewegung, Einfluß auf d. endogenen Purinstoffwechsel 152.
Muskelchemie 151.
Muskeldiastase 212. 213.
— Bedeutung 212.
Muskeleiweiß 70.
Muskelferment, zuckerzerstörendes 253.
Muskelgewebe als Quelle d. Kreatins 127.
Muskelglykogen 221.
Muskel, Kreatingehalt 131.
Muskelmagen 196.
Muskelplasma u. Pankreasextrakt, kombinierte Wirkung 329.
Muskelruhe 509.
Muskelsaft 328.
— u. Alkoholextrakt aus Pankreas, Wirkung v. kombiniertem 328.
— u. Pankreas, Wirkung v. kombiniertem 328.
Muskeltätigkeit, Einfluß erhöhter aufs Fieber 596.
— — d. Kreatins darauf 126.
Muskel, tonische Kontraktur 127.
— wachsige Entartung der 602.
Myelinose = Fettphanerose 414.
Myëloide Zellen, keine Lipase darin 396.
Myelozyten 530.
Myristinsäure 418.
Myxödem 306. 311.
Nährpräparate 66.
— -stoffe, Nutzwert d. 516.
— — bedarf 507.
Nährwert des Leucins, der Albumosen, Peptone, Protamine 67.
— löslicher Eiweißpräparate 66.
Nahrung, Aufnahme, Verarbeitung u. Assimilation 17.
— aus einfachen Nährstoffen künstlich zusammengesetzte 485.
— physikalische Beschaffenheit 485.
Nahrungsbedarf 472.
— beim Säugling 476.
— normaler 472. 473.
Nahrungseiweiß 125. 265. 266.
Nahrungsfett, Übergang in Milchfett 416.
Nahrungsmittel, zellulosereiche 390.
Nahrungsnukleine 169.
Nahrungsproteide 60.
Nahrungsquantum, Abhängigkeit v. d. Größe d. Muskelarbeit 473.
Nahrungsstoffe, spezifisch-dynamische Wirkung 519.
— Vertretung kompliziert gebauter durch ihre einfachsten Bausteine 65.
Nahrungszufuhr unter Umgehung d. Darmtraktes 497.
Naphtalanin 460.
Naphtoresorcin 319.
— -reaktion 319.
Naphthalin 459.
— -kern, Sprengung des 460.
— -sulfochlorid 59. 114. 119.
Naphthol 459. 538.
Naphthylbrenztraubensäure 460.
Naphthylisocyanat 119.
Narkosen, protrahierte 364. 366.
Narkotica 84.
Natriumazetat 167.
— -bikarbonat 577.
— -bisulfit 113.
— -cholat 119.
— -fluorid 551.
— -karbonat 100. 360.

Natriumazetatkaseinat 46.
— -oleat 349.
— -oxalat 326.
— -persulfat 467.
— -sulfat 21.
— -thiosulfat 441. 442.
— -urat 180.
— -zitratblut 87.
Natron, harnsaures 164.
— milchsaures 154.
— nukleinsaures 185.
— saures schwefligsaures 166.
Nebenniere 37. 259. 303. 308.
— Adrenalingehalt 302.
— Ausbleiben der Zuckerstichwirkung nach Ausfall beider 301.
— Beziehungen z. Kohlehydratstoffwechsel 296. 306.
— blutdrucksteigernder Bestandteil 296.
— Chromierbarkeit der 302.
Nebennierendiabetes 296. 300.
— Wesen des 294.
Nebennieren, Exstirpation beider 299. 301.
— innere Sekretion der 304.
— kommt ihr eine regulierende Wirkung in bezug a. d. normalen Kohlehydratstoffwechsel zu? 304.
— -rinde 247.
— sekretorische Tätigkeit 293.
Nebenschilddrüse 247.
Nekrose 180. 181.
Neoplasmen der menschlichen Pathologie 89.
Nephritis 173.
— chronische, Nierenglukosurie dabei 292.
— latente 173.
Nephrolithiasis 179.
Nervenapparate, Beeinflussung sympathischer 294.
Nerven, autonome 309.
— sympathische 309.
Nervensubstanz, Sauerstoffbedürfnis der 563.
Nervensystem, Antagonismus zwischen sympathischem u. autonomem 305.
— Bedeutung f. d. Wärmeregulierung 611.
— Regulatorische Einflüsse auf d. Wärmebildung 606.
— Reizwirkung auf das peritoneale 245.
Nervöse Zentren, Reizung von 292.
Nervus splanchnicus 36. 40. 222. 292.
— sympathicus 246. 292.
— vagus 4. 36. 40. 246.
Neubildungen 84.
Neuenahr 270. 390.
Neurin 39. 132.
Neutralfett s. Fett 346. 368. 377. 407. 420.
Neutralfette, Schnelligkeit der Resorption 351.
Neutralrot 414.
Neutralschwefelausscheidung 143.
Nieren 128. 143. 151. 173. 190. 256. 272. 273. 274. 282. 377. 412. 482. 488. 564.
— -arbeit 294. 521.
— Beteiligung beim Phloridzindiabetes 272.
— -diabetes 272. 299.
— -erkrankungen 145.
— -exstirpation 521. 552.
— Fähigkeit z. Fettaufbau a. d. Komponenten 413.
— Fermentgehalt 78.
— -filter 204.
— — Undichtigkeit 55.
Nierenfunktion, mangelhafte 250. 259. 299. 609. 610. 615.
Nierengifte 299.
— -glukosurie bei chron. Nephritis 292.
— Hippursäuresynthese darin 108.
— -permeabilität 257.
— — reflektorische Beeinflussung 610.

Nieren- u. Blasensteine, Bildung harnsaurer 179.
— -venenblut bei Phloridzinvergiftung an Zucker reicher als das arterielle 274.
— verfettete, Auftreten einer kristallisierten, doppelbrechenden Substanz darin 414.
— Verfettung der 412.
— — — zwei Arten dabei 413.
— Versuche a. d. überlebenden durchbluteten 272.
— -zellen, gesteigerte Fermenttätigkeit 272.
— -zirkulation, Schädigung der 302.
Nikotin 132.
Nikotineinspritzung i. d. Magen 248.
Nilblau 414.
Nitrate 553. 555.
— u. Nitrobenzol, Reduktion 555.
Nitratfreie Nahrung 320.
Nitrite 553.
Nitrobenzaldehyd 110. 461.
Nitrobenzoesäuren 468.
Nitrobenzol 461. 553. 555.
Nitrophenole 467.
Nitrophenylhydrazin 439. 441.
Nitroprussidnatrium 134. 554.
Novain 132.
Nukleasen 75. 149. 150.
— u. Desamidasen 148.
Nukleinbasen 146. 150. 557.
Nukleinsäure 65. 75. 145. 146. 147. 149. 150. 155. 157. 178. 179. 185. 189.
— -abbau, Schädigung 174.
— Aufspaltung 149.
— — i. d. tierischen Organen 149.
— fermentative Spaltung 150.
— -fütterung, langdauernde beim Hunde 184.
— Harnsäurebildung daraus 147.
Nukleinsäuremolekül Kohlehydratgruppe darin 149.
Nukleinsäure, parenteral eingeführte 158.
Nukleinsäure-Spaltungsprodukte, Überschwemmung damit 185.
Nukleinsäureverfütterung an Hunde 157.
— an Menschen 159.
— an Schweine 157.
Nukleinsäure, Verhalten verfütterter 158.
— Zirkulation im Blut 178.
Nukleinstoffe 149. 152. 169. 480.
— verschleppte Umsetzung bei Gichtkranken 172.
Nukleinstoffwechsel 156.
Nukleinsubstanzen 164.
Nukleinumsatz im Verlauf der Gicht 172.
— protrahierter, der Gichtiker 172.
Nukleoproteide 157. 191. 284. 285. 289.
— Pentosegehalt 287.
— u. Nukleinsäuren, vitaler Abbau 157.
Nukleoside 149.
Nukleosiddesamidasen 150.
— -spaltende Fermente 150.
Nukleotidasen 150.
Nukleotide 150.
Nutrose 484.

Oberflächenentfaltung 547.
Oberflächenentwicklung 492. 510.
— u. Körpereiweißmasse, Bedeutung der 510.
Oberflächenfunktion 514.
Oberflächenspannung d. Darminhaltes und gallensaure Salze 360.
— d. wäßrigen Lösungen v. Glyzerinestern 395.
Ölprobefrühstück 35.
Ölsäure 349. 377. 420.
— Resorption 376.
— Resorptionsfähigkeit gegenüber der Stearin- u. Palmitinsäure 377.
Ölsamen, unreife, Stärke u. Mannit darin 380.

Ölsamen, Umwandlung v. Fett in Kohlehydrat b. d. Keimung 381.
— Umwandlung v. Kohlehydrat in Fett darin bei d. Reife 380.
— Verhalten d. Fettes b. d. Keimung 384.
Oktadecylalkohol 420.
Oktopoden 59.
n-Oktylsäure 383.
Oleinsäure s. Ölsäure 418.
Olivenöl 502.
Opium 260. 270.
Optische Methode 91. 94.
Orang-Utan 591.
Orcinprobe 288. 319.
Orcinsalzsäure 288.
Organautolysate, antibakterielle u. antitoxische Wirksamkeit 85.
Organautolyse 402.
— Beschleunigung 84.
— Neubildung d. Kreatins 130.
— Steigerung nach Diphtherie- u. Tetanustoxin 84.
— Steigerung nach Tuberkulin 84.
Organe, Gewichtsabnahme der 490.
Organeiweiß 127. 211. 481. 491.
Organe, Verflüssigung durch Kalilauge 219.
— u. Blutdiastasen, Zusammenhang 213.
— u. Organpreßsäfte, glykolytisches Vermögen 326.
Organextrakte, Harnstoffbildung, fermentative ders. 104.
Organfermente 214.
— autolytische 51. 77.
— eiweißverdauende 74. 90.
— Nachweiß proteolytischer mit Glycyltyrosin, Seidenpepton u. Glycyltryptophan 91.
Organfett u. Organzellen, Lösung des Verbandes 412.
Organlezithide, autolytische Spaltung 85.
Organlipoide 330.
Organpentose 286.
Organpentose, Entstehung 284.
Organpentosen im Harn 285.
Organpreßsäfte, Verhalten 42.
Organpulvermethode Wiechowskis 210.
Ornithin 111. 112. 117.
— Paarung 468.
Ornithursäure 112. 468.
Osazon 278. 289.
— eines Doppelzuckers 329.
Osmium 545.
— -säure 349. 363.
Osmotische Kompensation, Methode 205.
Ovalbumin 230.
Ovarium 311.
Oxalate 551.
Oxalsäure 157. 315. 316. 335. 457.
— als Endprodukt d. Zuckerabbaues 315.
— -ausscheidung nach Zucker u. Glukuronsäure 315.
— Titration m. Kaliumpermanganat 12.
Oxalurie 315. 316.
— u. Glukuronsäureausscheidung in Vergesellschaftung mit Diabetes 315.
Oxyakridon 459.
p-Oxybenzaldehyd 12.
Oxybenzoesäuren 468.
α-Oxybuttersäure 430.
β-— 255. 383. 385. 386. 423. 426. 428. 432. 446. 456. 461. 494. 592. 605.
-— Abbau 386.
-— ist sie ein Produkt des normalen Stoffwechsels? 428.
-— Linksdrehung d. sie 277.
-— Übergang im Organismus in Azetessigsäure 436.
-— Verbrennung im normalen Organismus 438.
-— vermehrte Anhäufung 609.
— ein normales intermediäres Stoffwechselprodukt 437.

Oxybuttersäure, ein Zwischenglied zw. Fett u. Zucker 438.
— quant. Best. 441.
— Schätzung d. ausgeschiedenen Mengen 435.
— Übergang in Azetessigsäure, ein reversibler Prozeß 437.
— u. ihre Beziehungen z. Coma diabeticum 433.
— u. Milchsäure, quantitat. Best. nebeneinander 442.
Oxydasen 75. 150. 524. 537. 538. 542. 550.
— direkte u. indirekte 526.
— Herstellung künstlicher 535.
— Wirkung 522.
— — echte 538.
— — Theorie der 524.
— Zusammenhang mit ihrem Mangangehalt 535.
β-Oxydation, Rolle beim Abbau d. Fettsäuren 455.
Oxydationsfermente s. Oxydasen 522. 523. 524. 542. 543.
Oxydationsvermehrung u. Temperatursteigerung, Proportionalität 596.
Oxydationsvorgänge im Blut 556.
Oxydative Vorgänge im diabetischen Organismus 254.
— Fermente s. Oxydasen 539. 544.
Oxyfettsäuren 81. 384.
Oxygenasen 525. 538. 539. 540.
— u. Peroxydasen, Trennung 525.
Oxyhämoglobin s. a. Hämoglobin 523. 527. 567. 570. 577.
— Dissoziation 576. 578.
— Dissoziationsspannung 576.
— -lösungen 576.
— Oxydation d. Ammoniumsulfids d. 550.
— Sauerstoffabspaltung daraus 550.
— Umwandlung in Methämoglobin 568.
β-Oxyisovaleriansäure 430.
p-Oxyphenylessigsäure 144.
Oxyphenylmilchsäure 462.
p-Oxyphenylpropionsäure 144.
Oxyproteinfraktion d. Harnes 142.
Oxyproteinsäuren 135. 136. 138. 141. 142. 143. 145. 482. 604.
— Aufteilung durch Schwermetallsalze 136.
— -ausscheidung unter normalen u. pathologischen Bedingungen 142. 143. 488.
— Best. im Harn 141. 605.
— -fraktion 142. 143.
— — fällbar d. Quecksilberazetat in alkalischer Lösung. 137.
— Fraktionierung der 136.
— -gehalt d. normalen Harnes 142.
— Quecksilbersalze der 142.
— aromatische 144.
Oxysäuren, aromatische 144.
Ozonisation d. Sauerstoffs im Organismus 522.

Paarungsvorgänge 467.
Palladium 545.
— -blech 522.
Palmitinsäure 377. 381. 418.
— -salze v. Magnesium, Calcium u. Ammonium 407.
Palmöl 417.
Panchymotischer Hund 70.
Paniculus adiposus 381.
Pankreas 30. 34. 38. 40. 42. 45. 47. 51. 70. 193. 214. 235. 247. 252. 253. 254. 268. 306. 308. 309. 311. 323. 326. 328. 333.
— Anteil a. d. Produktion kohlehydratspaltender Fermente 193.
— -ausführungsgänge, Unterbindung 51. 193. 353.
— Bindegewebswucherungen 261.
— Beziehung zur Produktion der Blutdiastase 214.
— -dekokt, Zusatz z. diabetischem Blut 254.
— ein den Zucker angreifender Stoff daraus 260.

Pankreas, Einfluß d. lebenden a. d. Zuckerstoffwechsel 330.
— fettspaltendes Ferment des 194.
— -gänge, Unterbindung 214.
— glykolytisches Vermögen 326.
— innere Sekretion 247. 249. 250. 256.
— Insuffizienz 305.
— Läsionen 102.
— milchzuckerspaltende Wirkung 194.
— Pentosengehalt des 291.
Pankreas- u. Darmsaft, Übertritt in den Magen 35.
— u. Muskelextrakte glykolytisches Vermögen 328.
Pankreas, Unterbindung d. Ausführungsgänge 353. 355.
— -verfütterung 353.
— Wirksamkeit des 753.
— -aktivator 253. 326. 330. 333.
Pankreasdegeneration beim menschl. Diabetes 260.
Pankreasdiabetes 222. 225. 231. 244. 245. 247. 252. 256. 257. 258. 268. 355. 364. 365. 366. 410.
— bei Vögeln, Schildkröten, Fröschen u. Fischen 248.
— Entdeckung 244.
— Existenz 249.
— Stoffwechsel 255.
— Zusammenhang mit Funktionsstörung d. Leber 251.
Pankreasdiagnostik, funktionelle 214.
Pankreasdiastase 193. 214. 216.
— im Stadium embryonaler Entwicklung 213.
— Einwirkung auf Stärkearten 216.
Pankreaserepsin 43.
Pankreaserkrankung, Ursache 261.
— chronische, charakteristische Harnreaktion 289.
— funktionelle Diagnostik der 290.
Pankreasexstirpation 193. 215. 250. 306. 353. 354. 396.
Pankreasexstirpation, Abnahme des Diastasegehalts des Blutes danach 214. 251.
— Einfluß auf die Fettresorption 353.
— fettige Degeneration danach 354.
— partielle 246. 257.
— totale 353. 354.
— u. Durchschneidung d. Halsmarkes 246.
— Wirkung auf Kohlehydratresorption 193.
— zweiseitige 245.
Pankreasextrakte 50. 251. 329. 336.
Pankreasferment 25. 43. 257.
— Aktivierung durch cholsaure Salze 357.
— eiweißverdauerndes 33.
Pankreasfisteln 35. 36.
Pankreasfunktion, Ausfall 256.
— Zusammenhang mit dem Kohlehydratstoffwechsel 246.
Pankreasgewebe 47. 63. 610.
— pentosereiches 289.
Pankreashormon, Injektion 259.
— Isolierung 258.
Pankreaskopf, Loslösung v. d. Wand des Duodenums 246.
Pankreaslipase 396.
— Fermentkinetik 358.
— Trennung v. ihrem Koenzym 357.
Pankreaslose Hunde, Versuche daran 452.
Pankreaspräparate, Giftigkeit 258.
Pankreassaft 36. 43. 45. 71. 92. 299. 328. 350. 352. 353. 356.
— Gewinnung beim Menschen 35. 36.
Pankreassekret s. a. Pankreassaft 35. 41. 51. 70. 353. 355.
— Anpassung an die Nahrung 45.
— Ausschaltung 193.
— Beziehung z. Zucker- u. Fettstoffwechsel 355.
— Stoff, dessen Ausschaltung Glukosurie herbeiführt 249.

Pankreassekret gelangt es mit der Ductuslymphe ins Blut? 249.
— inneres 251.
— inneres, Übergang v. Fötus in d. Blut d. Mutter 250.
— Kompensation b. Ausfall d. d. Organismus 355.
Pankreassekretion 8. 36. 37. 40. 41.
— psychisches Moment als Erreger 36.
— Regelung durch nervösen u. humoralen Mechanismus 38.
— Salzsäure als Erreger 36.
— Störung d. 353.
Pankreassubstanz 258.
— Verfütterung bei pankreasdiabetischen Tieren 259.
— Verfütterung, erhöhte Zuckerausscheidung danach 257.
Pankreassteapsin 344. 355.
— Aktivierung durch gallensaure Salze 355. 356.
— inaktiviertes, Reaktivierung d. ein im Pferdeserum enth. thermolabiles Agens 357.
— komplexe Natur dess. 356. 357.
Pankreastransplantation in die Milz 246.
— subkutane 248.
Pankreasvene 249.
Pankreaszerfall 291.
Pankreatitis 289.
— chronische 261.
Paraamidophenol 459.
Parabiotisches Doppeltier 250.
Parachymosin 27.
Paraffin 347.
Paraffinsuspensionen, Einspritzung 616.
Parahämoglobin 567.
Parahydroxyphenyläthylamin 458.
Parakasein 27, 28.
— -kalk 27.
Paranitrodiazobenzolsulfat 139.
Paraphenylendiamin 538.
Paraxanthin 165.
Parenchymatöse Degeneration d. drüsigen Organe 602. 617.
Parenteral eingeführte Albumosen, Weiterverarbeitung 62.
Parenterale Einverleibung v. Glykogen 502.
— Eiweißverdauung 615.
— Eiweißzufuhr 62. 497. 498. 520.
— Eiweißzufuhr, hohe Ammoniakwerte im Harn 499.
— Ernährung 472. 497.
— Ernährung mit Fett 502.
— Ernährung mit Zucker 501.
— Zufuhr hydrolytischer Eiweißspaltungsprodukte 500.
— — zusammengesetzter Kohlehydrate 500.
Parotis, Diastase darin im Stadium embryonaler Entwicklung 213.
Pellagra 479. 484.
Pentamethylendiamin 117.
Pentosane 196. 269. 284.
Pentosazon 289.
— Destillation mit Salzsäure 288.
Pentosegehalt d. Harnes 288.
— d. Leber 291.
— d. Muskeln 291.
— d. Pankreas 291.
Pentosen 198. 284. 289. 291. 320. 336. 337.
— Assimilationsgrenze 285.
— glykogenbildendes Vermögen 227.
— im Harn in Form eines Ureides 288.
— Nachweis 288.
— u. Hexosen, quantitat. Trennung 288.
— Rolle beim Aufbau tierischer u. pflanzl. Gewebe 284.
— Übergang in Traubenzucker bzw. Glukose 284.
— Übertritt in d. Harn 291.
— verarmung 285.
— -zerstörung 285.

Pentosenreaktion 285. 319.
Pentosurie 271. 277. 284. 286. 287. 288. 289.
— alimentäre 285.
— beim Diabetes 285.
— chronische 286.
— eigentliche 286.
Pentosuriker, Harn weder gärfähig noch optisch aktiv 288.
Pepsin 14. 18. 20. 22. 23. 24. 30. 31. 46. 50. 51. 72. 93. 344.
— eiweißfreies 20.
— Fermentgesetz des 22.
— quantitat. Bestimmung 21. 209.
— Reindarstellung 20.
— -salzsäure 17.
— Trypsin u. Erepsin, Zusammenwirkung 72.
— Übergang in d. Darmkanal 23.
— u. Labferment, Frage ihrer Identität 30.
— -verdauung 14. 18. 35.
— — im Darmkanal 23.
Peptide 484.
Peptolytische Fermente 74. 91. 500.
Peptone 15. 16. 38. 50. 52. 54. 57. 61. 62. 67. 222. 564. 615.
Pepton, Zuckerbildung daraus 234.
Peptonreagens: Triketohydrindenhydrat 95.
Perihepatische Prozesse 283.
Periphere Arterien, Kontraktion durch kalte Bäder 601.
— Gefäße, krampfhafte Zusammenziehung beim Fieber 600.
Peritoneale Reize 259. 299.
Peroxydasen 524. 525. 529. 532. 540. 541. 542. 549. 550.
Peroxydasenähnliche Wirkung des Blutfarbstoffes 526.
Peroxydasen aus Eiterzellen 532.
— aus Luzernerklee 536.
— echte 527. 528. 531. 532. 534.
— — tierische 532.
— Fermentnatur 526.
— künstliche 531. 535.
Peroxydasen, Nachweis in tierischen Geweben 527.
— -natur d. Blutfarbstoffes 531.
— oxydative Leistungen 541.
— pflanzliche 526. 532.
— -reagens 530.
— -reaktionen 533.
— Reindarstellung 537.
— Sauerstoffübertragung durch 532.
— Verbreitung tierischer 525.
— -versuche mit Ameisensäure 531.
— Zweifel an ihrer Fermentnatur 536.
Peroxydbildung 523.
Peroxyde 525. 526. 527. 528. 538. 540.
— Aktivierung durch Blutfarbstoff 532.
Peroxydtheorie 523.
Persodin 467.
Petroleum 347.
Pflanzenfresser 103. 107. 109.
— Überflutung d. Organismus m. Benzoesäure 109.
Pfortaderblut 102. 103.
Pfortaderkreislauf 129.
Phenol 313. 317. 459.
— Paarung mit Schwefelsäure 467
— -vergiftung, Antidot. 467.
Phenolglukuronsäure 313. 318.
Phenolphthalein 166. 446.
Phenolphthalin 528. 529. 533. 550.
Phenyl-α-Aminobuttersäure 463.
— Azetylverbindung im Harn 463.
Phenyl-α-Ketobuttersäure 463.
Phenyl- α-Oxybuttersäure 463.
Phenyl- β-Oxyproprionsäure 456.
Phenylalanin 107. 429. 431. 458. 460. 462. 464. 469.
Phenylaminobuttersäure 466.
Phenylaminoessigsäure 466.
Phenylchinolinkarbonsäure 188.
Phenylessigsäure 468. 469.
Phenylglyoxylsäure 466.
Phenylhydrazinprobe 288.
Phenylhydrazinvergiftung 556.

p-Phenylhydrazinsulfonsäure 204.
Phenylpropionylglykokoll 111.
Phenylpropionsäure 107. 111. 456.
Phenylsubstituierte Fettsäuren, Oxysäuren, Keton- u. Aminosäuren 455.
Philokatalase, Aktivator der 549.
Philothion 553.
Phloretin 211. 271.
Phloridzin 211. 232. 273. 287. 298. 435. 494.
— -diabetes 126. 222. 231. 271. 273. 277. 291. 326. 364. 365. 409. 410. 435. 488.
— — allgemeiner Stoffwechsel 275.
— — Nierentätigkeit dabei 272.
— — Steigerung der Kreatinin- u. Aminosäurenausscheidung 275.
— — Wesen 274.
— Einfluß auf d. Glykogenbildung in der Leber 274.
— -glukosurie 307.
— — Hemmung durch Glutarsäure 277.
— Hemmung der spontanen Oxydation v. Traubenzucker in alkal. Lösung 276.
— -hund, Fütterungsversuche daran 235.
— hydrolytische Spaltung 271.
— -injektion 274. 275.
— -niere 274.
— — Zuckerausscheidung 272.
— Schicksale im Organismus 276.
— -tiere, Versuche daran 452.
— -vergiftung 126. 274. 432.
— -vergiftete weiße Mäuse 240.
— Vorkommen 271.
— -wirkung 273.
— — Auffassung als ein allgemeiner Drüsendiabetes 274.
— — glukosurische bei nebennierenlosen Ratten 305.
— Zuckerausscheidung 271.
Phlorogluzin 12. 288. 319. 320.
Phoron 468.
Phosphatide 377. 378. 405.
— Veränderungen b. d. Organautolyse 405.
Phosphor 48. 89. 222.
— -ausscheidung 170.
— gelber 83.
— — steigert Autolyse 83.
— -fleischsäure 449.
— -leber 408.
— -molybdänsäure 105.
— -nukleasen 149.
Phosphorsäure 106. 122. 149. 440.
— Mehrausscheidung 610.
— -Pentose-Guanin 150.
— Rolle beim Gärungsvorgang 340.
Phosphorvergiftung 82. 100. 115. 126. 129. 143. 151. 225. 263. 273. 279. 283. 363. 364. 403. 408. 409. 413. 424. 454. 548.
— Blutbeschaffenheit dabei 83.
Phosphorwirkungen, eine nekrotische u. steatogene 411.
Phosphorwolframsäure 57. 105. 115. 136. 167. 203. 230.
Phototropismus 548.
Phthalsäure 458.
Phtise 605.
Physiologische Aktivität d. Organe 78.
Pikraminsäure 461.
Pikrinsäure 122.
Pikrolonsäureverbindungen schwerlösliche 132.
Pilocarpin 41. 151. 305.
Piperazinlösung 181. 189.
Piperidin 162. 166.
Piqûre 211. 212. 292. 294. 300. 301.
— -glukosurie 293. 302. 303.
— wirkt sie auf dem Umweg über die Nebenniere glukosurisch? 300.
Plasma, Abpressung unter Wirkung vasomotorischer Faktoren 588.
Plastein 30.
— -bildung 61.
Plasteine als Zwischenprodukt einer fermentativen Eiweißsynthese 30.

Platin 545. 546.
Plazentarpepton 94.
Plazenten, Hydrolyse menschlicher 94.
Plethora, künstliche durch Injektion v. Blut 490.
Plethysmograph 530.
Pnein, Aktivator d. fundamentalen Atmungsprozesses 551.
Pneumatische Kabinette 587.
Pneumokokken 607.
Pneumonie 115. 145. 605. 618.
Polydypsie 246.
Polyfistelhunde 70.
Polyfistelmethode, Resorptionsversuche damit 352.
Poly- oder Disaccharid, Vorhandensein im Harn 290.
Polyoxysäuren 335. 336.
Polypeptide 44. 45. 50. 53. 90. 91. 92. 119. 135. 145. 589.
— synthetische 16.
— tryptophanhaltige 91.
— Wirkung des Trypsins darauf 44.
Polyphagie 246.
Polyphenole, Oxydation v. 536.
Polysaccharide 207. 219. 226. 227.
— Aufbau aus Glukosemolekülen 215.
— Aufspaltung der 227.
— Chlorazetylprodukte der 219.
Polyurie 246.
Postmortale autolytische Vorgänge 128.
Potentialgefälle d. Luft 587.
Präzipitine 498.
— Nachweis 54.
— -reaktionen 73.
Preßsäfte aus Pankreas, Leber u. Muskeln 328.
Prochymosin 27.
Proferment 22. 212. 233. 357.
Propepsin 22.
Propionsäure 434.
Proportionalitätsgesetz, Volhardsches Gesetz 47.
Propylalkohol 276.
Prosekretin 38.
Protagon der Leber 403.
Protamine 67. 104.
α-Proteasen 77.
β-Proteasen 77.
Proteide Bence-Jonessches 55.
— in d. Maiskörnern 479.
Protein s. a. Eiweiß, Eiweißkörper 21. 55. 64. 98. 117. 233.
— -bausteine 483.
— daraus entstehender Zucker 231.
— Kohlehydratkomplexe 206.
— -molekül, Beweglichkeit des basischen Anteils 83.
— Schnelligkeit d. Zersetzung verfütterter 488.
— -substanzen, Spezifizität 73.
— -stickstoff 62.
— Übergang eines körperfremden in d. Harn 55.
— u. ihre Spaltungsprodukte 13.
Proteinsäurefraktion 137.
Proteolytische Enzyme 86. 93.
— Fermente 92. 93.
— Leukozytenfermente 86.
— Organfermente 74. 90.
— Vermögen des Blutserums 94.
— Vorgänge 93.
— — Hemmung d. d. Gegenwart von Eiweißspaltungsprodukten 92.
Proteus 384.
Protoplasmaeiweiß, Zerfall 143.
Protoplasmagifte, Vergiftungen damit 157.
Protoplasma, Reduktionsvermögen d. 554.
— u. Zellenwirkung 543.
— -masse, aktive 510. 511.
Pseudoglobulin 61.
Pseudopepsin 22.
Pseudoperoxydasen 532.
Psychisches Moment als Erreger d. Pankreassekretion 36.
Ptyalin 191.
— verzuckernde Wirkung 192.

Puerperalfieber 605.
Pulsbeschleunigung 589.
Purin 149. 157. 177.
— -ausscheidung 152. 174.
Purinbasen 134. 149. 150. 155. 157. 166. 185.
— Ausscheidung 156.
— Desamidierung 149. 150.
— im Schweineharn 148.
— oxydativer Abbau zu Harnsäure 539.
— Oxydation zu Harnsäure 542.
— Rolle beim Fieber 616.
— Umwandlung in Harnsäure 185.
— -stickstoff 159. 160. 184.
Purinbildung 155.
— synthetische bei Säugetieren 155.
Purinneubildung 155.
Purinderivate, methylierte 164.
Purindesamidasen 150.
Purine, exogener Anteil 183.
— -fraktion 165.
— -gruppe, Substanzen der 616.
— -kern 155.
— -komplexe, Neubildung im Säugetierorganismus 155.
— -komponente, exogene 125. 126.
— -nukleasen 149.
— -körper 125. 150.
— — Resorption auf dem Blutwege 149.
— — Resorption auf dem Lymphwege 149.
— — Verhalten bei d. Muskelarbeit 151.
Purinoxydasen 539.
Purinstoffe 150. 157. 162. 165.
— endogene 169.
— Schicksal künstlich zugeführter im menschl. Organismus 159.
— Überschwemmung d. Säfte damit 180.
— verfütterte, Verhalten 162.
— Zerstörung im Darm 162. 163.
Purinstoffwechsel 146. 158. 162. 167. 183. 185.
Purinstoffwechsel, Allantoin als Endprodukt 156.
— Allantoin als Hauptprodukt 162.
— Einfluß d. Muskelbewegung auf den endogenen 152.
— normaler 168.
— Pathologie des 168.
— Zusammenhang m. d. Muskeltätigkeit 151.
Purinwerte, Vermehrung 499.
Purinzerfall, gesteigerter 175.
Purpurogallin 528. 537.
Putreszin 117. 118. 408.
Pylorusreflex 33. 344.
Pylorusverschluß, reflektorischer, chemische Regulierung v. Darme aus 33.
Pyridin 131. 466. 534.
— -komplexe 132.
Pyrimidinbasen 149.
Pyrimidinkern 155.
Pyrogallol 528. 529. 537.
— Oxydation d. pflanzl. Peroxydasen 537.
Pyrrol 138.

Quadratwurzelgesetze 71.
Quadriurate 175. 176.
Quecksilber 90. 205.
— -azetat 135. 137. 142.
— -cyanid 203.
— — Fällung d. Azetons damit 440.
— -luftpumpe 559.
— -nitrat 205.
— -salze der Oxyproteinsäuren 142.
Quellungsvorgänge 405.

Radium 89.
— günstige Beeinflussung gichtischer Krankheitserscheinungen 186.
Radiumemanation 186.
— Einfluß a. d. Harnsäureausscheidungskurve 187.
— — — — Löslichkeit d. Mononatriumurates 185.

Radiumemanation, Wirkung auf Mononatriumurat 187. 188.
Radiumtherapie der Gicht 185.
Razemkörper, Auftreten im tierischen Organismus 286.
Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselvorgänge, Erhöhung mit d. Temperatur 597.
Reaktionsgeschwindigkeitstemperaturregel 597.
Reduktasen 553.
Reduktionswirkungen 553.
Reduktionsvermögen d. Gewebe fiebernder 600.
Reduktionsvorgänge im Organismus 461.
Reduktonovain 132.
Regenwürmer 565.
Reichert-Meißlsche Zahl 376.
Reinkalorien 512.
Reize, exzitosekretorische 6.
Rekonvaleszenz nach Krankheit 391.
Rektum, Ernährung dad. mit vorbehandeltem Rindfleisch 66.
Reptilien 18. 152. 170.
Reservefett in wintergrünen Laubblättern u. Holz 381.
Reservekohlehydrat 218. 225. 232.
— des Diabetikers 265.
Resorcin 278.
Resorption entzündlicher Exsudate 603.
— -fieber 85.
Resorption genuiner u. hochmolekularer Eiweißderivate aus dem Darm 54.
Resorptionsintensität 70.
Resorption jodierter Eiweißkörper 57.
Resorptionstätigkeit d. Magens 17.
Resorption v. Albumosen bzw. Aminosäuren 57.
— v. Gewebsteilen 84.
Resorptionsvorgänge 17.
Respirationsapparat 503. 504.
— für isolierte Organe 561.
Respirationsapparat für kleinere Tiere 507.
— transportabler 507.
Respirationskalorimeter 505.
Respirationsluft, Sauerstoffarmut darin 582. 587.
Respirationsstörungen 315.
Respirationsversuch 233. 380. 474. 503. 512.
Respirationsversuche a. Menschen 509.
— bei Diabetikern 267.
Respiration d. Wasserbewohner 508.
Respirationsversuche Methodik 508.
Respiratorischer Quotient 256. 380. 391. 495. 496. 503. 561. 593.
— — beim Diabetes 238.
— — im Fieber 599.
— Umsatz 505.
Respiratorische Farbstoffe 534.
— Pigmente 535.
Reststickstoff 58. 59. 142.
— d. Blutes 142.
— — Harnes 134.
Restzucker, nicht vergärbarer 206.
Retentionsuricämie 169.
Rhamnose 285.
Rheinlachs 496.
Ricin 21. 46.
Rizinuslipase 399.
Röntgenbestrahlung, vermehrter Zellzerfall dabei 151. 170.
Röntgenuntersuchung nach Zugabe v. Wismutnitrat 33.
Rohfaser, Verschwinden aus dem Verdauungstrakte 196.
Rohkalorien 512.
Rohrzucker 194. 226. 287. 500. 501.
— parenteral eingeführter, Spaltung des 226.
— subkutane Einspritzung 227.
Rosanilinlösung, mit schwefliger Säure gebleichte 447.
Rost 533.
Rüböl 374.

Säuerung d. Organe, postmortale 405. 447. 450.
Säugetierherz, überlebendes 127.
Säugetierorgane, überlebende, Vermögend. Harnsäurezerstörung 156.
Säuglingsernährung 417.
Säureamide 81.
Säurebildung bei d. aseptischen u. antiseptischen Autolyse 447.
— i. d. Geweben, Beziehungen z. d. Quellungszustand 609.
— im Muskel, postmortale 447.
Säurefestigkeit d. Fleischfresser 103.
Säuremobilisierung 103.
Säureproduktion mariner Schnecken 11.
Säuresekretion b. Gastropoden 11.
Säureüberschwemmung, Abwehr durch Ammoniak 103.
Säurevergiftung 363. 432.
Salicylaldehyd 539.
— Trennung v. d. Salicylsäure 540.
Salicylsäure 188. 539.
— -reaktion mit Eisenchlorid 539.
Salpetersäure 113.
Salpetrige Säure 106. 558.
Salzdiurese 273.
Salze d. Mediums u. andere Faktoren, Einfluß 577.
Salzfieber 617.
Salzglukosurie 294.
Salzsäure 105. 122. 133. 139. 166. 192. 203. 278. 289. 329. 581.
— als Erreger d. Pankreassekretion 36.
— an Eiweiß gebundene 13. 14.
— -ausscheidung im Harn 10.
— Bedeutung d. Nachweises freier 12. 13.
— d. Magensaftes 10.
— freie, Entstehung in der Magenschleimhaut 8.
— — Nachweis mit Farbreaktionen 12.
— — Vorkommen im Magensaft der Haifische 18.
Salzsäure im Magensafte, Fehlen ders. bei einer Gallenblasenerkrankung 8.
— -sekretion durch Scheinfütterung 9.
Salzzusammensetzung d. Mediums 577.
Sapokrinin 38.
Sarkosin 469.
Saturnismus 173.
Sauerstoff 238. 239. 380. 523.
Sauerstoffaufnahme, Steigerung 517.
Sauerstoffdruck, Abnahme des 587.
Sauerstoffmangel 454.
— i. d. Geweben 582.
Sauerstoffresorption durch seröse Häute 585.
Sauerstoffsekretion d. aktive Kräfte 582.
— i. d. Schwimmblase d. Fische 583.
Sauerstoffspannung 576.
Sauerstoffübertragende Wirkungen 533.
Sauerstoffverbrauch, Messung des 529.
— Steigerung dess. beim Pferd nach Maisfütterung 521.
Sauerstoffzehrung im Blute 555. 556.
Scharlach 115. 605.
Scheinfütterung 3. 5. 6. 9. 520.
— u. kleiner Magen 3.
Schilddrüse 37. 306. 308. 310. 311.
— Ausfall der Funktion 306.
— Beziehungen z. Kohlehydratstoffwechsel 306.
Schilddrüsenexstirpation 306.
Schilddrüsenmedikation bei Fettsüchtigen 390.
Schilddrüse, Nebenniere u. Pankreas, Wechselwirkung 308.
Schilddrüsenstoffe, vermehrter Eiweißzerfall nach Überschwemmung d. Organismus damit 79.
Schilddrüsensubstanz 79.

Schilddrüse u. Epithelkörperchen, Ausfall 306.
— Überfunktion 310.
Schildkrötenblut 568.
Schildkrötenleber, überlebende 225.
Schildkröten, pankreasdiabetische 251.
Schimmelpilze 81. 384. 462.
— Einwirkung auf Traubensäure 469.
Schlackenstoffe d. Stoffwechsels, hochmolekulare 144.
Schlaflosigkeit 590.
Schlammbewohner 565.
Schlammpeizger 585.
Schnecken, marine, Säureproduktion der 11.
Schrumpfniere 173.
Schüttelfrost 596. 601.
Schwangerschaft 391.
— Diagnose der 94.
Schwangerschaftsleber 410.
Schwarzwurzeln 268.
Schwefel 119. 553. 554.
Schwefelammonium 570.
Schwefelausscheidung 488.
Schwefelsäure 64. 105. 113. 119. 442. 444. 446. 516. 551.
— freie im Speichel von Dolium 11.
Schwefelsäuren, gepaarte 314.
Schwefelsäure u. schwefelhaltige Reste, Entgiftung 467.
Schwefelwasserstoff 76. 139. 140. 289. 553.
Schweflige Säure 440.
Schwefligsaure Salze, Entgiftungsvermögen d. 467.
Schweinerotlauf, damit infizierte Kaninchen 596.
Schweiß 533.
Sclerema neonatorum 377.
Sedimente 117.
Sedimentum lateritium 176.
Seeigelspermatozoen 557.
Seewasser, Injektion von 294.
Seidenpepton 91. 94.
Seife 38. 238. 346. 359. 394. 413. 421.
— Giftwirkung v. i. d. Zirkulation eingebrachter 346.
Seifen im Darminhalt, hydrolytische Dissoziation 360.
— Resorption von 350.
— -resorption aus Dünndarmschlingen 361.
Seignettesalz 535.
Sekretin 36. 37. 38. 39. 41.
— Beziehungen zu d. Cholin u. d. Vasodilatinen 38.
— Natur des 38.
— physiologische Bedeutung 40.
— -Wirkung 38.
Sekretion des Speichels, Magen-, Darm-, Pankreassaftes 39.
— d. nervenlosen Magens 4.
Sekretionsfaktoren, verschiedene, Relation 71.
Sekretionsmechanismus d. Magens, nervöser 4.
Sekretionsnerven, autonome 40.
Sekretion, psychische 3.
Sekretorische Impulse d. Magens 4.
Selachier 18.
Selbstverdauung 23. 26. 76. 84.
— der Bluteiweißkörper 56.
— postmortale 74. 77.
— Widerstandsfähigkeit des Magens gegen 23.
Selenige Säure 131. 466.
Selenmethyl 131. 466.
Selenpräparate 89.
Selenzelle 573.
Semicabazid 558.
Sepsis 602.
Serologische Studien m. Hilfe d. optischen Methode 94.
Seromukoid 56.
Serosa 24. 25.
Serumalbumin 61.
Serumantikörper, echter 548.
Serumeiweiß 70. 499.
Serumeiweißkörper 483. 491.
Serum, gastrotoxisches 26.

Serumkrankheiten 499.
Serumlipase 396.
Serum, praezipitierendes 87.
Serumproteine 61.
Serumreaktionen 73.
Sesamöl 374. 417.
Silberazetat 167.
Silberlösung, ammoniakalische 166.
Silberoxyd 335.
Skelettmuskeln, Beziehungen zu funktioneller Tätigkeit u. d. Gaswechsel 562.
Skelettmuskulatur 213. 413.
Sklerose, chronische peri- u. intrainsuläre 260.
Sodalösung, Infusion 433. 434. 577.
Sojabohne 487.
Sonnenblumenöl 417.
Sonnenblumen- u. Rizinuskeimlinge 384.
Sorbose 225.
Spannungskurven bei Blutarten u. Hämoglobinlösungen 575.
Spannungskurve v. Natur u. Konzentration d. Salze abhängig 577.
Sparsamkeit des chronisch-fiebernden Organismus 599.
Speichel 192. 533.
— saurer 11.
— diastatische Wirkung 193. 214.
— -sekretion, Steigerung 563.
Spektrophotometrie d. Blutfarbstoffes 573. 574.
Sphincter Pylori, reflektorischer Verschluß 34.
Spiegelkarpfen, Mastversuche 381.
Splanchnici, Ausbleiben einer Glukosurie nach Durchschneidung 294.
Splanchnicotomie 297.
Spritblau 46.
Spulwürmer 565.
Stärke 193. 194. 197. 200. 211. 227. 287. 380. 381. 501.
— Abbau 210.
— — im Darm 193.
Stärkearten 216.
— Hydrolyse durch Wechselströme 216.
Stärkekleister, Oberflächenspannung 194.
— -platte 209.
Stärke, lösliche 209.
— -Rahmkost, Absinken des Harnstickstoffes darnach 135.
— Rolle im Haushalt d. Natur 218.
— -spaltung, Phasen der 216.
— Verzuckerung, löslicher im Blut 502.
Staphylokokken 86.
Staphylococcus pyogenes aureus 406.
Stauungsleber 283.
Steapsinpräparate, Abnahme ihrer Aktivierbarkeit der Cholsäure 357.
Stearinsäure 377. 418. 420. 431.
Stearinsäureglyzerid 381.
— bromiertes, Spaltung durch Lipase 470.
Stearinsäuresalze v. Magnesium, Calcium u. Ammonium 407.
Steatoconien 493.
Steatorrhoe b. Pankreaserkrankungen 354.
Steatose (Fettinfiltration) 414.
Stenosen 66.
Stereoisomere Methylglykoside, Verhalten gegen Invertin u. Emulsin 469.
— Substanzen, Verhalten im Organismus 469.
Stereokinasen 470.
Sterische Konfiguration 469.
— Konfigurationsänderungen 470.
Stickoxyd, Bindung durch Eisenvitriol 578.
— -hämoglobin 579.
Stickoxydulaufnahme i. d. Blut 573.
Stickoxydulmethode 572.
Stickstoffansatz, Tendenz dazu 593.
— Anteilnahme d. elementaren a. d. Stoffwechselvorgängen 508.

Stickstoff, Ausscheidung 152. 240. 418. 488. 491.
— — Absinken der 435.
— — bei Fiebertieren 603.
— — epikritische 601.
— — gesteigerte u. herabgesetzte 481. 498. 602.
— — prämortale Steigerung 233.
— — — im Fieber 603.
— -defizit 170.
— -gleichgewicht 371. 481. 484. 498. 603.
— — Störung des 275.
— -haltige Endprodukte d. Stoffwechsel, Ausscheidung 604.
— — Substanzen, Vermögen ders. d. Eiweiß zu ersetzen 67.
— -retention 170. 392. 594.
— — im Organismus 240.
— -steigerung prämortale 493.
— Vermehrung d. koagulablen 61.
— -verteilung im Darminhalt 70.
— — im Harn 594.
— -wechsel 494.
Stoffumsatz auf die Oberfläche berechnet 388.
— in längeren Perioden, Ermittelung 506.
Stoffwechsel, Endprodukte des 121.
— erhöhter d. wachsenden Organismus 150.
— -minimum 473.
— -untersuchungen an italienischen Landleuten 479.
— — bei diabetischen Menschen 231.
— — bei pankreas- u. phloridzindiabetischen Tieren 231.
— Veränderungen nach Aufnahme bestimmter Nahrung 517.
— Verlangsamung bei Fettsucht 387.
— -versuche 68.
— -vorgänge durch Überhitzung gesteigerte 227.
Stokesches Reagens 570.
Stopflebern v. Gänsen 374.
Streptokokken 86. 607.
Stromuhr 559.
Strychnin 211.
Strychninkrämpfe 221. 233. 252.
Strychnintetanus 494.
Strychninvergiftung 606.
— zentrale Nervenreizung dadurch 294.
Sublimat 203. 299.
— -glukosurie 292.
Sucre immédiat 205.
— virtuel 205. 206. 317.
Sulfanilsäure 97. 469.
Sulfhämoglobin 579.
Sulfhydrylgruppen 554.
— i. d. Geweben 554. 555.
Sumpfgas 200.
— -gärung 200.
Suprarenin 292. 297. 303. 306. 310. 542.
— -anhäufung im Blut nach d. Zuckerstich 303.
— Ausschüttung aus dem Nebennierenmark 304.
— Bestimmung im Blut mit Trendelenburg-Läwenscher Probe 303.
— dadurch in Erregungszustand versetzte sympathische Nervenendigungen in der Leber 300.
— -diabetes 222.
— regulatorische Einwirkung auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel 300.
— gefäßkonstringierende Wirkung 311.
Suprareninglukosurie 259. 291. 297. 298. 300. 303. 304. 306.
— Abhängigkeit v. d. Nierenfunktion 298.
— Ausbleiben bei hypophyseopriven Tieren 311.
— Cholin u. Pilocarpin ohne Wirkung darauf 305.
— Hemmung durch Hirudin 259.
— — — Injektion v. Pankreaspräparaten 258.

Suprareninglukosurie, Hemmung durch Lymphagoga 299.
— — — lymphagog wirksame Substanzen 259.
— Verminderung d. Hypophysenexstirpation 310.
Suprarenin, glukosurische Wirkung 297.
— Injektionen damit 298.
— -Injektion i. d. Mesenterialvene 297.
— Massenausschüttung 300.
— Übergang aus dem Nebennierenmark in das Blut 299.
— -Vermehrung im Blute nach dem Zuckerstich 302.
— Vorrat im Nebennierenmark 303.
Surra-Trypanosomen, damit geimpfte Hunde 596.
Symbiose 199.
Sympathici, elektrische Reizung der 300.
Sympathicotonie 283.
Sympathikusendigungen, Reizung peripherer 292.
— -erregung erhöhte 308.
— -fasern 297.
— Leitungsunterbrechung durch Nikotin 297.
— -reizung 310. 563.
— -zentrum i. d. Nähe d. Tuber cinereum 309.
Syzigium Jambolianum 260.

Tachykardie, paroxysmale 283.
Talgdrüse 419. 420.
Talgdrüsen u. Burzeldrüse 419.
Tarasp 390.
Tartronsäure 153. 154.
Taurin 97. 98. 118. 119. 469.
Taurocholsäure 119. 356.
Taurocholsäuresynthese 119.
Taurokarbaminsäure 468.
Teichmannsche Kristalle 533.
Tellur 553.
Tellurate 553.
Tellurige Säure 131. 466.
Tellurmethyl 131. 466.
Telluroxyde 554.
Temperatursteigernde abiurete Substanz 615.
Temperatursteigerungen nach Verletzungen d. Halsmarkes 612.
Teneriffaexpedition 586.
Terpentinöl 610.
— verharztes 527.
Tetanie, latente 307.
Tetanustoxin 84.
Tetraglycylglycin 45.
Tetrahydronaphthylamin 617.
Tetrakarbonimid 163.
Tetramethylendiamin 75. 117.
Tetraoxycyklohexankarbonsäure 460.
Tetrapeptid 93.
Theobromin 164. 165.
Theophyllin 164. 165.
Thioharnstoff 466.
Thioketone im Harn 468.
Thiophenol 554.
Thiosulfate 468.
Thiosulfate, intravenöse Darreichung 468.
Thiryfistel 51.
Thiry-Vella-Fisteln 350.
Thymol 76. 467.
Thymus 169. 174. 190.
Thymus beim Embryo 213.
Thymusnukleinsäure 157.
Thymus, Verfütterung an Gichtkranke 174.
Thyphus 115. 602. 604.
Thyphusbazillen 85.
Thyphus exanthematicus 601. 605.
Thyreoidea 268. 308. 311.
— als Entfettungsmittel 391.
Tierkohle 112. 138.
Titanchlorid, Titration damit 553.
Toleranzgrenze 177.
Tollenssche Probe 288.
p-Toluidin 110.
Toluidinblau 42.

Toluol 76. 91. 211. 324. 328. 334.
Toluylsäure 468.
Tophi 181.
Tophi, künstlich erzeugte 182.
Topinamburmehl 268.
Torpedo 369.
Totalexstirpation d. Magens 17.
Toxin 44. 54. 257.
Toxine, Eiweißabbau dadurch 84.
Toxizität des parenteral eingeführten Trypsins 47.
Toxoid 44.
Transfusion carotidenne croisée 249.
Traubensäure, Ausscheidung inaktiver im Harn 470.
Traubenzucker s. a. Zucker, Glukose, Dextrose 207. 216. 224. 225. 226. 227. 228. 253. 274. 285. 336. 449. 488.
— Ausscheidung im Harn 281.
— elektrolytische Reduktion 337.
— Herabsetzung d. Assimilationsgrenze 307.
Traubenzuckerinfusionen, intravenöse 501.
Traubenzuckerinjektionen, intraperitoneale 501.
— subkutane 501.
Traubenzucker, Polymerisation b. d. Resorption im Darm 224.
— Resorption a. d. Darm 195.
— Umwandlung in Milchzucker i. d. Milchdrüse 281.
Tribenzoin 397.
Tributyrinspaltendes Ferment 395.
Trichloräthylalkohol 461.
Triglycylglycin 45.
Triglyzeride 347.
— i. d. Lymphe d. Brustganges 346.
Triketohydrindenhydrat als Peptonreagens 95.
Trimethylamin 132. 133. 134.
— Goldchloridverbindung des 132.
— präformiertes 132.
— Vorkommen im Harn 132. 133. 134.
Triolein 372.
Triose, intermediäre Bildung 340.
Trioxyglutarsäure 337. 338.
Trioxyphenole 467.
Tripalmitin 372.
Tripeptid 91. 93.
Tristearin 372.
Tropäolinlösung 12.
Trypsin 17. 22. 23. 35. 41. 42. 43. 44. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 66. 72. 87. 258. 406.
Trypsinlösung, dialysierte 43.
Trypsin, Einheitlichkeit 43.
— ergophore Gruppe dess. 44.
— haptophore Gruppe dess. 44.
— immunisatorische Vorbehandlung mit 102.
— Injektionen 299.
Trypsinlösungen, Wassertiere 25.
Trypsin, quantitative Best. u. Fermentgesetz 46.
— Toxizität des parenteral eingeführten 47.
— Übergang i. d. Blut 48.
— — in ein Zymoid 44.
— unmittelbare Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels 48.
— Wirkung auf Polypeptide 44.
Trypsinzymogen 41.
Trypsinogen 42. 43.
— Aktivierung durch Kalksalze 42.
— als Komplement 42.
Tryptasen 75.
Tryptisches Vermögen zelliger Elemente 396.
Tryptophan 64. 91. 462.
Tryptophankomplex, Fehlen des, im Zein 479.
Tryptophanreaktion 22.
Tryptophanhaltige Polypeptide 91.
Tuber cinereum 309. 310.
Tuber cinereum, Verletzung, Glukosurie dadurch 310.
Tuberkulin 84. 94.
Tuberkulose 143.
Tumoren 85. 283.

Tyrosin 64. 91. 93. 97. 140. 144. 429. 431. 459. 460. 462. 469. 470.
— Abbau des 458.
Tyrosinasen 531. 536.
Tyrosinausscheidung 91.
Tyrosinhaltiger Harn 98.
Tyrosinhydantoin 469.

Überernährung 388. 389. 391. 520.
— mit purinreicher Kost 183.
Überhitzung 410.
Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm 33.
Ulcus ventriculi 66.
Ulzeröse Prozesse 66.
Ultraviolette Strahlen der Quecksilber-Quarzlampe, hydrolytische Wirkung 217.
Umhüllungserscheinungen 206.
Umsatzsteigerung 518. 598.
— d. Muskeltätigkeit 509.
Urämie 59. 169.
Uraminosäuren 97. 98. 469.
Uran 292. 299.
Uranvergiftung 291.
Uranylazetat 539.
— -fällung 22.
Uratablagerungen in d. Geweben 181.
Uratdiathese 179.
Urat, primäres 176.
Urate, Laktam- u. Laktimform der 177.
Ureid, hydrolytische Aufspaltung 288.
Ureterenunterbindung bei Vögeln 182.
Uricämie, alimentäre 169.
— endogenen Ursprungs 169.
Urobilin 138. 139.
Urocaninsäure 144.
Urochloralsäure 318.
Urochrom 136. 137. 139. 140. 143. 482. 605.
— Beziehung zum Hämatin u. Urobilin 139.
— chemische Stellung 138.
Urochrom, echtes 137. 140. 141.
— — oxydatives Umwandlungsprodukt 140.
— nach Dombrowski 137. 140. 141.
— Reduktionsvermögen 139.
— Schwefelgehalt des 138.
— u. Urochromogengehalt d. Harnes, kolorimetrische Schätzung 138.
Urochromogen-Ausscheidung 143.
— d. Oxydation in echtes Urochrom übergehend 137.
— Diazoreaktion des 139.
Uroerythrin 138.
Uroferrinsäure 145.
Uromelanine 139.
Uropyrryl 139.
Urotropin 189.
Urikase 158. 159.
— im menschl. Organ 158.
Urikolyse 156. 175.
— im tierischen Organismus 158.
Urikolytisches Vermögen d. Gewebe des Affen Macacus rhesus 162.
— — d. menschl. Organismus 162.
Uterus, Involution im Wochenbett 84. 129.
— Muskelmasse des 129.
— überlebender 130.

Vagotonie 283.
Vagusdurchschneidung 211.
Vagusnerven 222.
Vagusreizerscheinungen 308.
Vagusstumpf, Reizung des zentralen 292. 300.
Valeriansäure 200. 324. 334. 565.
Vanillin 537.
Variola 115.
Vasodilatine 39.
Vegetarianismus 478.
Vena jugularis 361.
— portae, Kompression 223.
Ventilationssteigerung 589. 590.
Verbrennungen, vitale 98. 542.
Verbrennung d. Eiweißkörper 516.

Verbrennung v. Fetten u. Kohlehydraten 516.
Verbrennungsprozeß, Erhöhung 598.
Verbrennungsvorgänge 208. 547. 550.
— Erkenntnis der vitalen 2.
— Steigerung in großer Höhe 593.
— Verstärkung d. vitalen beim Fieber 595. 596.
Verdauungsarbeit 518. 521.
Verdauungsdrüsen, Arbeit der 3. 209.
— Tätigkeit 151.
Verdauungsfermente 64.
Verdauungsorgane, Störung der 270.
— Bedeutung der Labfermente darin 30.
Verdauungsprodukte, Rückumwandlung 60.
— Überschwemmung d. Körpers damit 85.
Verdauungssäfte, Adaption 194.
— alkalische 34.
— spezifische Anpassung 70.
Verfettung, Ausbleiben bei Phosphorvergiftung v. fettarmen Tieren 409.
— d. Herzens bei Durchblutungsversuchen 411.
— u. Fettwanderungsvorgänge b. patholog. Zuständen 363.
— -vorgänge 413. 415.
— — b. Phosphorvergiftung u. Milchsäureanhäufung im Blute, Zusammenhang 364.
Vergiftung nach Fleischfütterung b. Eckscher Fistel 101.
Vitiatin 131. 132.
Vögel 18. 152. 170. 196.
Vogelleber, Fähigkeit d. Harnsäurebildung 153.
Volhardsches Gesetz, Proportionalitätsgesetz 47.
Vormagen 19. 53.
— (Pansen) der Wiederkäuer 200. 202.
Vorratsfett 600.
Wachstum 503. 509. 513.
— d. Kindes 513.
— Energetik d. 513.
— -gesetze 513. 515.
— -periode 391.
— -quotient 514.
— v. Ferkeln 513.
Wärmeabgabe 518.
— Erhöhung der 613.
— Störung 600.
— verminderte 600.
— — als Grund d. Temperatursteigerung 600.
Wärmebildung 517. 518. 519. 614.
— Erhöhung der 613. 617.
— Steigerung 517. 600.
— u. Wärmeabgabe, Verkettung v. Störungen in 614.
Wärmeregulation bei diabetischen Tieren 256.
Wärmeregulierende Zentren, gesteigerte Erregbarkeit im Fieber u. Herabsetzung durch Antipyretica 614.
Wärmeregulierung 152. 482. 610. 612. 613.
— chem. u. physikal. 611.
— Einstellung auf ein höheres Niveau 612. 613.
— -vorrichtungen 482.
Wärmestich 603. 612. 614.
Wärmestichhyperthermie 596.
— Gegensatz zum infektiösen Fieber 612.
— glykogenfreier Tiere 606.
Wärmeverlust 510. 519.
— beim Übergang von Kohlehydrat in Fett 392.
Wangenfettpolster 376.
Wasserabgabe durch d. Haut 608.
Wasserdurchspülung 182.
Wassergehalt d. Gewebe v. an fieberhaften Affektionen gestorbenen Individuen 608.
Wasserökonomie im Fieber 607.
Wasserretention 608. 609.

Wasserretention im Fieber 607.
Wasser u. Salzabgabe 308.
Wasserzufuhr, Lebensdauer hungernder Tiere verlängernde 493.
Wasserstoff 76. 201. 239. 533. 565.
— Anteilnahme d. elementaren a. d. Stoffwechselvorgängen 508.
— -gärung 200.
— -konzentrationsketten, Messung d. elektromotorischen Kraft 12.
Wasserstoffsuperoxyd 197. 314. 386. 430. 442. 523. 525. 526. 528. 529. 531. 537. 544. 546. 547. 549. 550. 554. 555.
— Zersetzung, Reaktionsgeschwindigkeit 546.
Weinsäure 427. 434. 470. 560.
Weizen 487.
Wiederkäuer 18. 53.
Winterschlaf, Umsatz darin 495. 496.
Wittepepton 61. 62. 77. 299.
Wirbellose 152.

Xanthin 147. 148. 159. 162. 165. 181. 616.
Xanthinderivate, Entmethylierung der methylierten 165.
Xanthoxydase 148. 159.
Xylose 284. 285. 286. 316. 434.
— Übergang in den Harn beim Pentosuriker 287.

Zählkammer 588.
Zein 479. 484. 487.
Zellabbau, vermehrter 366.
Zellabnützung 151.
Zellbausteine in Pflanze u. Tier 63. 65. 72. 90.
— Synthese der 501.
Zelleiweiß, Umwandlung in Fett 413.
Zellfette 377.
— Unabhängigkeit v. d. Art der aufgenommenen Nahrung 377.
Zellgewebsverhärtung d. Neugeborenen 377.
Zelllipoide, Mobilisierung 366.
Zellmauserungsvorgang 151.
Zellmembranen, Lösung 198.
Zellnukleine, Zerfall 183.
Zellobiose 201.
Zellprotoplasma, Quellung 609.
Zellverfettung 83.
Zellzerfall durch Röntgenbestrahlung 151.
Zellulose 196. 197. 199. 200. 201.
— Ausnutzbarkeit 197.
— Bestimmung 197.
— -gärung 201.
— Methode v. Lange 197.
— — von Simon u. Lohrisch 197.
— Nährwert 200. 201.
— Verarbeitung im Blinddarm 200.
Zelluloseverdauung 195. 196. 199. 202.
— Bedeutung v. Infusorien 202.
— Fehlen beim Hunde 196.
— im Colon 200.
Zentralnervensystem 490.
— Läsionen des 292.
Zerebrospinalflüssigkeit, deren Zukkerwerte beim Diabetiker 263.
Zersetzungsenergie, protoplasmatische 388.
Zimmerruhe 509.
Zimtsäure 107. 456.
Zink 106. 523. 616.
Zinklaktat 443. 445.
Zinkoxyd 616.
Zitronensäure 434. 441. 442. 536. 551.
— -gärung 341.
— ein Bestandteil d. Milch 341.
— -synthese 342.
Zottenmuskulatur, Kontraktion als treibende Kraft 350.
Zuchtwahl 392.
Zucker 122. 194. 195. 197. 212. 216. 219. 232. 235. 254. 259. 264. 266. 272. 273. 274. 335. 339. 341. 380. 383. 401. 421.
— Abstammung aus dem Fette 243.
— Alkalihydrolyse 336.

Zucker, Alkoholgärung d. Hefenpilze 321.
— amidierter 230.
— als Quelle d. Muskelkraft 221.
— Ausnutzungsgrenze 229.
— chem. Veränderung 330.
— -dichtigkeit d. Niere 264.
— -diffusion 204.
— einfacher 485.
— im Harn 232. 252. 453.
— im Harn, nach Eröffnung der Bauchhöhle 293.
— Impermeabilität der normalen Niere für 256.
— Injektionen 229.
— Mehrausscheidung 236.
— Resorptionsmodus 195.
— Sättigungsgrenze 229.
— Übergang in Alkohol u. Kohlensäure 339.
— Übergang in Oxalsäure 316.
— u. Azetonkörper, Reizwirkungen d. sie 268.
— u. seine Umwandlungsprodukte, Sättigung d. Organismus damit 229.
— -toleranz, Erhöhung nach Schilddrüsenexstirpation 306.
— Verhalten bei Einwirkung kaustischer Alkalien 335.
— vergärbarer 220.
— virtueller, in glukosidischer Bindung 205.
— vom diabet. Organismus produzierter 232.
Zuckerabbau 339. 451.
— im Organismus 255. 338. 341. 451.
— Störung des primären normalen 315.
— über d. Glukuronsäure 315.
Zucker, Anhäufung im Blut 252.
Zuckeranhäufung im Blut, nach Exstirpation d. Nieren bei Pankreasdiabetes 272.
Zuckeranreicherung des Blutserums 251.
Zuckerarten, Assimilationsgrenze 228. 229.
— Elektrolyse 337.
— isomere 470.
Zuckerausscheidung 258. 272. 306. 435.
— beim diabet. Individuum 240.
— bei Diabetes nach Fettzufuhr 242.
— beim Phloridzindiabetes 260. 274.
— beim Suprarenindiabetes 260.
— Einfluß hoher Fettsäuren 240.
— eines pankreaslosen Hundes 249.
— Gesetze beim Diabetes 242.
— u. Glykogenbildung, Einfluß der Aminosäuren 235.
— Herabminderung beim Diabetiker 265.
— pankreasdiabetischer Hunde, Herabminderung durch Nierenschädigung 291.
— u. Eiweißzerfall 231.
— vermehrte durch Azetonkörper 432.
— verminderte nach Zufuhr großer Hafermengen 269.
— Verminderung nach Fettsäuregaben 240.
Zuckerbildner 231. 338.
Zuckerbildung 240.
— aus Eiweiß 227. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 237. 241. 242. 298. 314. 400. 401. 406. 494. 520
— aus Eiweiß in einem Brei v. Fliegenpuppen 234.
— aus Eiweiß u. Fett 218. 221.
— aus Fett 232. 237. 238. 239. 240. 242. 243. 379. 438.
— aus Glyzerin 237. 452.
— aus hohen Fettsäuren 237. 238. 240. 241.
— aus Milchsäure 452.
— aus Pepton 234.
— bei der Autolyse 234.
— bei Phloridzin- u. Pankreasdiabetes 494.
— Material dafür 236.

Zuckerbestimmung durch Gärung 203.
— — Polarisation 203.
— — Reduktionsmethoden 203.
Zuckerfieber 617.
Zuckerfixation, vitale 274.
Zuckergärung, alkoholische 323.
— Mechanismus d. alkoholischen 339.
— Zitronensäure u. Kohlensäure dabei 341.
Zuckergehalt d. Blutes, Abnahme beim Stehen 332.
— des Humor aqueus 208.
— einer isotonischen Salzlösung 205.
— Erhöhung in der Milch durch Phloridzin 275.
— innerhalb u. außerhalb der Blutkörperchen 208.
Zuckerkomplex, amidierter, im Eiweiß vorgebildeter 228.
Zuckerkrankheit, s. a. Diabetes. 262. 306. 308.
Zuckerlösung, Reduktionsvermögen 329.
— Verdünnung im Darm 195.
Zuckermobilisierung, erhöhte 256.
— in d. Leber 309.
Zuckerneubildung aus nicht kohlehydratartigen Vorstufen 273.
— autolytische in Leberstücken 238.
— in d. künstlich durchbluteten glykogenfreien Leber pankreasloser Hunde 252.
— in d. Niere 273.
Zuckerniveau d. Blutes 298.
Zuckeroxydation bis zur Glukuronsäure 255.
— unvollkommene 315.
— -produkte 254.
Zuckerproduktion, primär erhöhte bei Pankreasdiabetes 254.
Zuckerregulierung durch ein in d. Medulla oblongata gelegenes Zentrum 309.
Zuckerreihe, Substanzen der 227.
Zucker, Sättigungs- u. Ausnutzungsgrenze 228.
Zuckersäure 228. 254. 337. 338.
Zuckerspaltung 450.
— durch Alkaliwirkung 450.
— in Alkohol u. Kohlensäure 321. 322.
— d. ultraviolette Lichtstrahlen 338.
— Formaldehyd u. Pentosen als Phasen der 337.
Zuckerstauung 272.
Zuckerstich 222. 262. 292. 293. 297. 300.
— -Glukosurie 293.
— Schutz der Nebenniere vor seinen Folgen durch Durchscheidung eines Splanchnicus 302.
— Überflutung des Blutes mit Suprarenin danach 301.
— Unwirksamkeit nach Entfernung der Nebennieren 301.
— Wesen des 292.
— Wirkung 304.
Zuckerstickstoffquotient 239. 242.
Zuckerstoffwechsel 208.
— Beeinflussung durch die Nebennieren a. d. Umwege über d. Pankreas 306.
— Regulation seitens des Suprarenin 306.
Zuckersynthese 236. 273.
— durch Azetonkörper 432.
— in d. Phloridzinniere 277.
Zuckerüberschwemmung 227.
Zuckervakuum im Blute 273.
Zuckerverbrauch 331.
— Erhöhung im diabetischen Herzen 254.
— im Herzen eines pankreasdiabetischen Hundes 253.
— im künstl. durchbluteten Herzen entpankreaster Tiere 333.
— im normalen u. diabetischen Herzen 253.
— in d. Muskeln u. Schwund d. Leberglykogens, Zusammenhang 221.

Zuckerverbrauch im schlagenden künstlich durchbluteten Säugetierherzen 331.
— Steigerung durch Arbeitsleistung u. Kälteeinwirkung 256.
— Steigerung durch Muskelarbeit u. Überhitzung 229.
— verminderter 256.
Zuckerverbrennung 243.
— Abnahme der Fähigkeit d. Organismus 266.
— normale 255.
— vitale 330.
Zuckervermehrung in d. aus der submaxillaren Speicheldrüse abströmenden Blut 274.
Zuckervorstufen im Blute u. i. d. Leber 234.
Zuckerwert des umgesetzten Materials 265.
Zuckerzentrum 222. 292.
— in d. Umgebung der Hypophyse gelegenes 309.
— Reizung des 294.
— Unabhängigkeit v. d. Nebennieren 302.
Zuckerzerfall 336.
— Bedeutung v. Katalysatoren für 336.
Zuckerzerfall d. Alkaliwirkung 334.
— unter Milchsäurebildung 322. 332. 464.
— zu Milchsäure, Azetaldehyd u. Ameisensäure 341.
Zuckerzerstörung 332.
— im Blut 253. 331. 334.
— im Gewebe 252.
— im Organismus 321. 323. 330. 337. 342.
— in d. Pflanze 321.
— im toten Gewebe 329.
Zweienzymtheorie 216.
Zweikohlenstoffkomplexe 401.
Zyankali 539.
Zyklische Kerne, Oxydation 458.
Zyklopoiese 487.
Zymase 322. 324. 325.
— angebliches Vorkommen in tierischen Organen 322. 323.
— höherer Pflanzen 322.
— Schädigung durch Azidität 322.
— Verbreitung im Pflanzenreich 321.
Zymogene, Aktivierung v. 398. 537.
— d. Lipase, Übergang in ein wirksames Enzym 357.
Zymoid, Übergang des Trypsin 44.
Zytoplasma 397.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

MEDIZINISCH-CHEMISCHES LABORATORIUMS-HILFSBUCH

VON

DR. MED. ET PHIL. LUDWIG PINCUSSOHN

Mit 75 Figuren und einer Spektraltafel

Preis dauerhaft gebunden M. 13.50

Das Buch soll der immer größer werdenden Zahl der Mediziner, welche sich mit physiologisch-chemischen Untersuchungen befassen, ein Ratgeber sein. Dem Neuling will es, ohne daß hierbei auf die mündliche Laboratoriumsunterweisung verzichtet werden soll, die nach wie vor das Wichtigste bleibt, in den vielen kleinen und größeren Fragen, die jeden Augenblick an ihn herantreten, ratend zur Seite stehen. In diesem Sinne ist manches ausführlicher behandelt, als es sonst in methodischen Büchern der Fall zu sein pflegt, z. B. in dem Kapitel über die allgemeinen chemischen Arbeitsmethoden, die Ausführung von Wägungen u. dergl. mehr. Anderseits möchte das Buch aber auch für den fortgeschrittenen Arbeiter ein Nachschlagebuch sein. Der Verfasser hat sich bemüht, aus der für den Mediziner in Betracht kommenden Technik das Wesentlichste auszuwählen und so eingehend zu schildern, daß man in den meisten Fällen ohne weiteres danach arbeiten kann.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Soeben erschienen:

LEHRBUCH DER PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

unter Mitwirkung der Herren

Prof. DU BOIS-REYMOND-Berlin, Prof. COHNHEIM-Heidelberg, Prof. ELLENBERGER-Dresden, Prof. S. EXNER-Wien, Prof. JOHANSSON-Stockholm, Prof. A. KREIDL-Wien, Prof. von KRIES-Freiburg i. B., weil. Prof. O. LANGENDORFF-Rostock, Prof. METZNER-Basel, Prof. JOHANN MÜLLER-Düsseldorf, weil. Prof. W. NAGEL-Rostock, Prof. SCHENK-Marburg, Prof. SCHEUNERT-Dresden, Prof. C. SPIRO-Straßburg, Prof. VERWORN-Bonn und Prof. O. WEISS-Königsberg

herausgegeben von

N. ZUNTZ und A. LOEWY
in Berlin

Mit 289 Abbildungen und 3 Tafeln

Zweite, verbesserte Auflage

1913. Preis M. 20.—, geb. M. 22.—

Alles in allem ein Werk aus einem Guß, fließend, anregend geschrieben und jedem zu empfehlen, der sich über die Grundprinzipien der Physiologie schnell und genau orientieren will. Zahlreiche Abbildungen unterstützen den Leser dabei in sehr zweckmäßiger Art.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Soeben erschienen:

Die Fermente und ihre Wirkungen

von

Prof. Carl Oppenheimer

Dr. phil. et med. in Berlin

Vierte, völlig neubearbeitete Auflage

Nebst einem Sonderkapitel:

Physikalische Chemie der Fermente und Fermentwirkungen

von

Prof. R. O. Herzog

in Prag

Band I broschiert M. 20.—, gebunden M. 22.—

Band II erscheint voraussichtlich im Juni 1913

(Die Bestellung des ersten Bandes verpflichtet auch zur Abnahme des zweiten Bandes).

Urteil über die dritte Auflage.

Die **Münchener Medizinische Wochenschrift** schreibt: Zweifellos liegt hier ein Buch in einer neuen Auflage vor, von dem man mit Recht sagen darf, daß sein Erscheinen vielerorts mit der größten Spannung erwartet wurde. Denn die Erforschung der Fermente und der Fermentwirkungen hat in den letzten Jahren derart an Umfang und Bedeutung gewonnen, daß es schwer ist, sich auch nur in Einzelfragen laufend orientiert zu halten. Bei der Wichtigkeit, welche die Fortschritte dieses Gebietes für fast alle Zweige der Medizin besitzen, ist es dankbar zu begrüßen, daß der Verfasser bei der Herausgabe dieser neuen Auflage wiederum die mühevolle Arbeit einer erheblichen Umgestaltung seines Werkes nicht gescheut hat, um den neuesten Fortschritten dieses in rascher Entwicklung, aber damit zusammenhängend auch noch in steter Umformung begriffenen Wissenszweiges zu entsprechen. Auf den engen Raum von nicht ganz 500 Seiten ist in dem Buch in überaus klarer und planvoller Weise ein Überblick über das Gesamtmaterial dieses Gebietes gegeben. Auch in der neuen Auflage ist trotz des enormen Anstieges der referierten Arbeiten die kritische Sichtung die gleiche geblieben. Für jeden, der in fermentativen Fragen arbeiten will, ist die in diesem Buche gelieferte Literaturzusammenstellung unentbehrlich; die getroffene Auswahl der angezogenen Arbeiten ist eine vorzügliche, in manchen Fragen sind sogar, wie Referent sich bei den ihm bekannten Spezialthemen überzeugen konnte, die Literaturangaben so gut wie erschöpfend. Jedenfalls dürfte kein Werk existieren, welches durch kritische Orientierung und handlichen Literaturnachweis das Arbeiten auf den verschiedensten Teildisziplinen der Fermentlehre in gleichem Maße erleichtert.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

LEHRBUCH DER ARZNEIMITTELLEHRE UND ARZNEIVERORDNUNGSLEHRE

Unter besonderer Berücksichtigung der deutschen und österreichischen Pharmakopoe

von DR. H. V. TAPPEINER

Ord. Professor d. Pharmakologie und Vorstand d. Pharmakologischen Instituts d. Universität München

Neunte, neubearb. Auflage. 1912. Preis brosch. M. 8.75, geb. M. 10.—

Die Einteilung des Stoffes ist, soweit es tunlich erschien, nach dem therapeutischen System vorgenommen, d. h. nach den Wirkungen, welche bei der Anwendung in Krankheiten vorzugsweise in Betracht kommen. Den Anfang machen die hauptsächlich als Corrigentia und Constituentia gebrauchten Mittel, da deren Kenntnis für die Verordnung aller folgenden von Wichtigkeit ist. Hierauf folgen die vorzugsweise örtlich wirkenden Mittel, dann die elektiv nach der Resorption wirkenden Stoffe, und den Schluß bilden jene Mittel, welche auf Wärmehaushalt, Ernährung usw. Verwendung finden. An sie reihen sich noch einige Kapitel über Organ- und Serumtherapie und über Nährpräparate und Enzyme. — Der Auswahl des Stoffes ist das Arzneibuch für das deutsche Reich (5. Ausgabe 1910) und die österreichische Pharmakopoe (8. Ausgabe 1906) zugrunde gelegt. Außerdem sind auch alle neueren Mittel aufgenommen, vorausgesetzt, daß die bisher darüber bekannt gewordenen Erfahrungen eine allgemeinere, länger dauernde Anwendung in einige Aussicht stellen. Eine Auswahl der übrigen findet sich in einem Anhange am Schluß des Buches kurz zusammengestellt. — Die beigegebenen Rezepte bittet der Verfasser nur als Übungsbeispiele zu betrachten, dazu bestimmt, das selbständige Verordnen des angehenden Arztes anzubahnen.

DIE PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN

von PROF. DR. G. SCHMORL

Geh. Medizinalrat und Direktor der Pathologisch-anatomischen Abteilung am Stadtkrankenhaus Friedrichstadt Dresden

Sechste, neubearbeitete Auflage. 1912
Preis brosch. M. 10.—, geb. M. 11.25

Bei der Bearbeitung der neuen Auflage ist der Verfasser bestrebt gewesen, den Fortschritten, die seit 1909 auf dem Gebiet der histologischen Technik gemacht worden sind, möglichst gerecht zu werden. Er hat dabei an den Grundsätzen, die für die Bearbeitung der früheren Auflagen maßgebend waren, festgehalten und dementsprechend vorwiegend nur solche Methoden neu angenommen, deren Brauchbarkeit für pathologisch-histologische Zwecke erprobt war. — Bei der Durchsicht, die alle Kapitel erfahren haben, wurden die meisten der darin enthaltenen Methoden und Vorschriften mit den Originalvorschriften verglichen und kleine Irrtümer, die sich hier und da eingeschlichen hatten, richtig gestellt. — Mit Rücksicht auf die neuesten Forschungsergebnisse wurden die Abschnitte über den Nachweis der fettigen Substanzen und über die fettige Degeneration sowie über die Darstellung der Glia einer Umarbeitung unterzogen.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN
VON

Prof. Dr. G. v. BUNGE
IN BASEL

I. Band. Sinne, Nerven, Muskeln, Fortpflanzung. In 28 Vorträgen. 2., vermehrte und verbesserte Auflage. 1905
Mit 67 Abbildungen und 2 farbigen Tafeln.
Preis broschiert M. 11.—, gebunden M. 13.—.

II. Band. Ernährung, Kreislauf, Atmung, Stoffwechsel. In 36 Vorträgen. 2., vermehrte und verbesserte Auflage. 1905. Mit 12 Abbildungen.
Preis broschiert M. 17.—, gebunden M. 19.—.
(Ist zugleich 6. Aufl. des Lehrb. der phys. u. path. Chemie.)

Archiv für Physiologie. Ich kenne kein Lehrbuch der Physiologie des Menschen, das annähernd so brillant geschrieben wäre, wie dieses Werk von Bunge.
R. Höber, Zürich.

Schmidts Jahrbücher. Mit herzlicher Freude sollte jeder Arzt das neue Lehrbuch von Bunge begrüßen, denn das ist eine Physiologie, wie sie der Arzt braucht. Der berühmte Verfasser vereinigt philosophischen Sinn mit nüchternem Tatsachensinn, theoretisches Wissen mit Verständnis für die praktischen Dinge. Obwohl der Verfasser zuerst an den Studenten denkt, ist doch sein Buch auch für den Arzt geschrieben. Wenn dieser der Wissenschaft folgen möchte und vor der Tatsachenmasse der Literatur den Mut verliert, dann mag er sich an von Bunge wenden, denn hier findet er, was er braucht, den herausgeschälten Kern der Dinge und die Hinweise auf seine eigenen Bedürfnisse. Z. B. die Abschnitte über das Salz, die Milch, die Genußmittel, das Eisen sind rechte Fundgruben für den Arzt. *Möbius.*

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PATHOLOGISCHE PHYSIOLOGIE

Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte

Von

DR. LUDOLF KREHL

o. Professor und Direktor der Medizinischen Klinik zu Heidelberg

Mit einem Beitrag

von

PROFESSOR DR. E. LEVY

in Straßburg

Siebente, neubearbeitete Auflage 1912

Preis M. 17.— Gebunden M. 18.50

Des Autors immense Kenntnis der betreffenden gewaltigen Literatur, verbunden mit einer geistvollen zutreffenden Kritik, die Behandlung von Fragen, die die tiefsten Geheimnisse des Lebens berühren und das Bemühen, dieselben zu enträtseln, verleihen dem Buche einen ganz besonderen Reiz und bieten dem denkenden Arzt nicht nur ein sumarisches Ergebnis der gesamten diesbezüglichen Forschung, sondern auch eine reiche Quelle neuer Anregungen und Gedanken. St. Petersb. med. Wochenschrift.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

KLINISCHE DIAGNOSTIK UND PROPÄDEUTIK INNERER KRANKHEITEN

VON PROF. DR. ADOLF SCHMIDT
DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK, HALLE A. S.

UND PROF. DR. H. LÜTHJE,
DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK, KIEL

1910

MIT 211 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 3 TAFELN
PREIS BROSCHIERT M. 14.—, GEBUNDEN M. 16.—.

Die klinische Diagnostik Schmidt und Lüthjes tritt in das Erbe der O. Vierordtschen „Diagnostik der inneren Krankheiten", deren 7. Auflage vergriffen ist. Die hervorragenden Verfasser des neuen Buches haben die Tendenz des Vierordtschen Werkes sich zu eigen gemacht, indem sie bei der Auswahl des Stoffes und in der Darstellung nur das brachten, was für den Studierenden und den Praktiker notwendig und brauchbar ist. Den einzelnen Kapiteln gehen kurze normal- und pathologisch-physiologische Erörterungen voraus; wer aber in dieser letzteren Hinsicht ausführlicheren Bescheid wissen will, wird gut tun, das Schmidt-Lüthjesche Werk mit dem Krehlschen „Pathologische Physiologie" zugleich zu studieren. Beide Werke sind sowohl für die Studienjahre sehr geeignet, da sie ein gutes Fundament für die interne Praxis geben, anderseits sind sie aber besonders für die älteren Praktiker, in deren Studienzeit manche wichtige Gebiete (Serologie, viele Teile der Stoffwechsellehre) gänzlich unbekannt waren, oder sich nur in den Kinder-
:: :: jahren befanden, sehr warm zu empfehlen. :: ::

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

LEHRBUCH
der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten

VON DR. ADOLF STRÜMPELL

o. ö. Professor und Direktor der medizinischen Klinik an der Universität Leipzig

18. neubearbeitete Auflage 1912. Mit 226 Abbildungen im Text und 6 Tafeln. 2 Bände

Preis komplett broschiert Mark 20.—, gebunden Mark 24.—

Aus dem Vorwort: . . . Die vorliegende achtzehnte Auflage meines Lehrbuchs habe ich infolge einer eigentümlichen Fügung des Schicksals an demselben Orte wieder neu bearbeitet, an dem ich vor nunmehr 28 Jahren die erste Auflage dieses Lehrbuchs schrieb. Wie sehr haben sich während dieser Zeit der Inhalt und die Methoden der klinischen Medizin verändert. In den einzelnen Auflagen dieses Lehrbuchs spiegelt sich, wie ich hoffe, dieser Entwicklungsgang in seinen Hauptzügen wieder. Trotzdem wird mir mancher jüngere Kliniker den Vorwurf machen, daß ich der neueren „experimentellen" Richtung in der inneren Medizin zu wenig Rechnung getragen habe. Allein ich bleibe trotz aller Wertschätzung der experimentellen Pathologie der Überzeugung, daß die Aufgabe des Klinikers vor allem in der möglichst genauen Beobachtung, Deutung und Verwertung derjenigen Experimente besteht, welche uns die Natur am Krankenbett vormacht. Das Hauptgewicht lege ich daher auch jetzt noch immer auf die Darstellung der klinischen Erscheinungen, wie sie im einzelnen und im Gesamtverlaufe der Krankheiten :: :: :: dem Arzte entgegentraten . . . :: :: ::

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PATHOLOGISCHE ANATOMIE DES OHRES

Mit 208 Zeichnungen des Verfassers nach eigenen Präparaten und 4 Schemas von

Dr. RUDOLF PANSE
DRESDEN

Gr. 8°. 1912. Preis brosch. M. 12.—, geb. M. 13.50

Vor 20 Jahren wurde die letzte zusammenfassende pathologische Anatomie des Ohres geschrieben. Habermann, der damals in Schwartzes Handbuch der Ohrenheilkunde diesen Abschnitt bearbeitete, mußte sich jedoch auf die vorgeschriebenen 100 Seiten zu gewissenhaft einschränken und war dadurch gezwungen, von seinem reichen Wissen den einschlägigen Kreisen eine Menge vorzuenthalten. Der Verfasser hat nun die Habermannsche Arbeit als Ausgangspunkt für die seinige genommen.

Nachdem allerorts an einer gediegenen Grundlage des ohrenärztlichen Spezialgebietes emsig gearbeitet wird, dürfte es dem einzelnen schwer fallen, die zerstreuten Arbeiten auf pathologisch-anatomischem Gebiete zu lesen und gegebenenfalls wiederzufinden. Auf Anregung vieler Fachkollegen des Verfassers entschloß sich dieser nun zur Herausgabe einer pathologischen Anatomie des Ohres, gestützt auf eine langjährige Erfahrung auf diesem Gebiete und unter Beratung bedeutender Fachgelehrten. Zahlreiche Abbildungen nach eigenen Zeichnungen des Verfassers sind dem Werke beigegeben.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

LEHRBUCH
DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND DER
PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
VON

Prof. Dr. HUGO RIBBERT
IN BONN

MIT 848 ABBILDUNGEN

VIERTE AUFLAGE 1911

Preis M. 16.—, gebunden M. 18.—

Der Wert eines Lehrbuches kann nach seinen Auflagen beurteilt werden. — Vor drei Jahren erst war die dritte Auflage erschienen, die Ribbert damals aus dem bis dorthin getrennt erschienenen allgemeinen und speziellen Teile zusammengezogen hatte. Nicht zum Nachteile des Werkes. — In der neuen 4. Auflage ist die Einteilung des Stoffes die gleiche geblieben, einige der Kapitel haben aber eine teilweise Umarbeitung erfahren. Die Zahl der Abbildungen, woran das Lehrbuch sehr reich ist, hat sich von 827 auf 848 erhöht. Die Vermehrung verteilt sich fast auf alle Abschnitte. Der Vorzug des Lehrbuches von Ribbert vor anderen besteht in seiner Klarheit und Kürze. Es eignet sich deshalb vor allem für Studierende. Aber auch der Arzt wird es mit Nutzen zur raschen Orientierung in die Hand nehmen können.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Allgemeine Mikrobiologie.

Die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen.

Für Ärzte und Naturforscher.

Dargestellt von

Dr. med. Walther Kruse

o. Professor und Direktor des Hygienischen Instituts
an der Universität Bonn.

Gr. 8°. Preis broschiert M. 30.—, gebunden M. 32.50.

Was das Buch in erster Linie anziehend gestaltet, ist der Umstand, daß es nicht vom rein medizinischen Standpunkt aus geschrieben wurde. Ein Hauch frischer naturwissenschaftlicher Auffassung durchweht es von der ersten bis zur letzten Seite. So ist jedes Kapitel, ob es sich um den Bau der Bakterien, deren chemische Zusammensetzung, die Nährstoffe, die Stoffwechselvorgänge, Fermente oder Gifte handelt, in diesem Sinne abgefaßt.

Die reiche Literatur ist erschöpfend und kritisch verarbeitet und allerorten finden sich Zitate, die ein weiteres Eingehen auf den Stoff leicht ermöglichen. In richtiger Abwägung des gesamten Materials ist auch Vorsorge getroffen, daß hier nicht zu viel, dort nicht zu wenig gegeben wurde. Vielleicht würde es sich empfehlen, das letzte Kapitel über die Veränderlichkeit und Stammesgeschichte der Kleinwesen später einmal noch mehr zu erweitern, weil es sehr wünschenswert erscheint, dem reinen Medizinerbakteriologen die botanisch-biologische Bedeutung der Bakterien eindringlich vor Augen zu führen. Jedes Kapitel ist in seiner Art vorzüglich. Besonders anziehend schienen dem Verfasser die letzten drei Abschnitte über Gifte der Kleinwesen, Angriffs-, Reiz- und Impfstoffe und die Veränderlichkeit der Bakterien. Kruses Anschauungen werden hier vielleicht wohl in dem einen oder anderen Punkte nicht auf allseitige Zustimmung zu rechnen haben, aber es ist ja gerade das Anregende, daß der Autor unumwunden seiner Überzeugung Ausdruck gibt und so zu weiterem Nachdenken und tieferer Forschung Raum läßt. Je mehr man in dem Buche liest, desto mehr gelangt man zu der Überzeugung, daß die Hoffnung, die der Verfasser im Vorwort ausspricht, es möchte dem Leser Freude machen und er viel daraus lernen, auch in Erfüllung gehen wird. Nach dieser ausgezeichneten Probe ist auch der zweite Teil des Werkes mit Spannung zu erwarten.

R. O. Neumann-Gießen
in „Münchener Medizinische Wochenschrift".

Author Fürth, Otto von
138321
MPhy
F
Title Probleme der physiologischen und pathologischen
Chemie vol.2
University of Toronto
Library
DO NOT
REMOVE
THE
CARD
FROM
THIS
POCKET
Acme Library Card Pocket
Under Pat. "Ref. Index File"
Made by LIBRARY BUREAU